



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

**DIFERENCIAS DE ACUERDO AL GÉNERO EN LAS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, IMAGENOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ANTONIO VALENTE DE LA PEÑA HAGEN

TUTORES:

M EN C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

M EN C. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ

M EN C. BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA



DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
TUTOR PRINCIPAL
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/ Especialidad No. de Cuenta Correo electrónico Matrícula	De la Peña Hagen Antonio Valente 5541783194 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Curso de especialización en Endocrinología 519233326 valente1010@hotmail.com 97374511
2. Datos de los Asesores	
Investigador principal: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Vargas Ortega Guadalupe gvargas_ortega@hotmail.com 99379784 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología. Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, CDMX, México. CP. 06700. Tel: (55) 56276900 ext 21551.
Investigadores asociados: Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	Balcázar Hernández Lourdes Josefina ludab_2@hotmail.com 98385549 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología. Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, CDMX, México. CP. 06700. Tel: (55) 56276900 ext 21551.
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Correo electrónico Matrícula	González Virla Baldomero José Gregorio baldogonzal@hotmail.com 99375194 Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología. Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, CDMX, México. CP. 06700. Tel: (55) 56276900 ext 21551.
3. Datos de la Tesis	
Título No de páginas Año Número de registro	Diferencias de acuerdo al género en las características clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas en hiperparatiroidismo primario 38 2023 R-2022-3601-121

DICTAMEN DE APROBACIÓN

0/6/22, 11:58

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro COBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CET 023 2017082**

FECHA **Lunes, 20 de junio de 2022**

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **DIFERENCIAS DE ACUERDO AL GÉNERO EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, IMAGENOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2022-3601-121

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fady Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Encomendé

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

Agradecimientos

A mis padres por su amor, trabajo y sacrificio que me han hecho la persona que soy.

A mis hermanos, por acompañarme a lo largo de este camino.

A mis abuelos y a mis tíos por su apoyo incondicional desde el inicio.

A mis amigos de Durango por alegrar mi vida cada vez que vuelvo.

A mis asesores por confiar en mí y apoyarme en estos dos años.

ÍNDICE

TÍTULO	Página
Resumen	6
Marco Teórico	7
Planteamiento del problema	14
Pregunta de Investigación	15
Justificación	15
Hipótesis de Investigación	16
Objetivos	16
Material y métodos	17
Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	17
Descripción de variables	18
Metodología	22
Análisis estadístico	23
Cálculo de la muestra	23
Factibilidad	24
Aspectos éticos	24
Resultados	25
Discusión	29
Conclusiones	31
Referencias	32
Anexos	35

RESUMEN

Antecedentes: El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la enfermedad endocrina más frecuente después de la diabetes y las enfermedades tiroideas. Afecta en una relación 3:1 a mujeres respecto a hombres. Esta patología disminuye la calidad de vida de los pacientes por las repercusiones a nivel óseo y renal que generan. El diagnóstico se realiza por la presencia de hipercalcemia con parathormona (PTH) usualmente alta o normal y el tratamiento definitivo es la paratiroidectomía, comúnmente precedida de un estudio de localización como la gammagrafía paratiroidea, con alrededor de 85% de paratiroides siendo adenomas. Se han evidenciado en diferentes estudios las diferencias en cuanto al género que existen en la presentación de esta enfermedad, en clínica, bioquímica e histopatología; destacando que en mujeres el daño óseo asociado a la hipercalcemia es más frecuente, presentando mayores tasas de osteoporosis y mayor riesgo de fracturas en este grupo. Mientras que en hombres existe más prevalencia de litiasis renal y niveles séricos de calcio más elevados. Sin embargo, en nuestra población no se han estudiado estas variables.

Material y métodos: Se analizaron 222 pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, CMNSXXI, Clínica de Metabolismo óseo, con diagnóstico de HPP ya sometidos a paratiroidectomía. Mediante la revisión de expedientes clínicos se evaluará en hombres y mujeres la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas iniciales, las alteraciones bioquímicas en el eje calciotropo, los estudios de imagen y gabinete para el diagnóstico de HPP y los resultados de histopatología. Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a su distribución; para establecer dicha normalidad en la distribución de se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y/o porcentajes. Se usó la prueba t o U de Mann-Whitney para evaluar diferencias entre grupos,

según su de acuerdo a la distribución De las variables. Se utilizó una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico STATA v.21 y SPSS v.13

Resultados: Se incluyeron 222 pacientes. El 82.9 % fueron mujeres con una relación hombre:mujer de 1:4.8. La edad fue de 67 años (59.5-74). Las características clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas de los pacientes con hiperparatiroidismo primario incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1. De acuerdo al género se encontró un predominio de daño óseo en mujeres principalmente en T-score de columna lumbar ($p=0.001$). Se encontraron diferencia significativa en el calcio urinario de 24 horas (mg/24 h) [mujer 220 (85-285) vs hombre 260 (230-300); $p=0.01$] y fósforo urinario (mg/24 h) [mujer 520 (243.5-758.5) vs hombre 690 (622-760) $p=0.002$], sin diferencias en el resto de los parámetros clínicos y bioquímicos (Tabla 2).

Conclusiones: El HPP es más frecuente en mujeres, con una relación hombre-mujer en nuestra población mayor a la reportada, clínicamente las mujeres cursan con mayor daño óseo (columna) en comparación con los hombres, mientras que los hombres tienen mayores niveles de calcio y fósforo urinarios de 24 h. El abordaje del HPP enfocado al género permitirá optimizar los protocolos de atención tanto a corto como largo plazo, con fines de mejorar el pronóstico de los pacientes.

MARCO TEÓRICO

Definición, epidemiología y etiopatogenia del hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es un trastorno frecuente del metabolismo mineral, caracterizado por una producción aumentada de hormona paratiroidea (PTH), superior a las necesidades homeostáticas para mantener la calcemia y el remodelado óseo. Esta enfermedad resulta de la secreción excesiva de PTH de una

o más de las glándulas paratiroides. El HPP se describió por primera vez hace aproximadamente 90 años, casi simultáneamente en Europa y EE. UU [1].

Esta patología ha cambiado su presentación clínica a lo largo de los últimos 40 años, siendo actualmente diagnosticada en una etapa asintomática [2]. Siendo caracterizada por hipercalcemia y niveles elevados o inapropiadamente normales de PTH. Por lo general, la concentración de PTH aumenta francamente, pero puede permanecer dentro del rango normal, lo cual es anormal en el contexto de hipercalcemia. El HPP normocalcémico, es una variante en la que el nivel de calcio sérico es normal pero los niveles de PTH aumentan en ausencia de un estímulo evidente [3].

El HPP es causado por un adenoma paratiroideo solitario en 80% de los casos, mientras que la hiperplasia de cuatro glándulas representa 10 a 15%, los adenomas múltiples en 5% y el cáncer de paratiroides en <1% de los casos. Las estimaciones de incidencia de HPP varían de ~0,4 a 82 casos por 100 000 [2, 3].

La incidencia de HPP aumenta con la edad y es mayor en mujeres y afroamericanos que en hombres y otras razas, respectivamente. La mitad de los pacientes con HPP son mujeres posmenopáusicas, pero la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad. Es frecuente diagnosticarlo en la primera década después de la menopausia, ya que los estrógenos contrarrestan los efectos hipercalcémicos asociados al exceso de PTH [1, 3].

En muy raras ocasiones, el HPP puede ser causado por la secreción ectópica de PTH por un tumor no paratiroideo. En la mayoría de los pacientes con HPP, la enfermedad es esporádica, sin antecedentes personales o familiares de HPP. La

radiación ionizante, especialmente en la infancia, es un factor de riesgo también a considerar el uso crónico de litio, que disminuye la sensibilidad de las glándulas paratiroides al calcio, también se asocia con el desarrollo de HPP. Los síndromes genéticos asociados con HPP se consideran factores de riesgo importantes e incluyen MEN1, 2A y síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular, HPP familiar aislado, hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) e hiperparatiroidismo grave neonatal [4].

El 90% de los pacientes con hipercalcemia tienen HPP o cáncer, en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia hay que considerar otras etiologías como intoxicación por vitamina D, enfermedad granulomatosa, y otras. A excepción del uso de tiazidas, litio y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH), prácticamente todas las demás causas de hipercalcemia están asociadas con niveles suprimidos de PTH [3, 4].

Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario

La combinación de hipercalcemia y un nivel de PTH elevado o inapropiadamente normal hace más probable el diagnóstico de HPP, ya que existe una relación sigmoidea lineal entre el nivel de calcio y PTH [5].

La hormona paratiroidea intacta (PTHi) (ensayo de PTH de segunda generación) o los ensayos de PTH 1-84 (tercera generación) deben medirse concomitantemente con el nivel de calcio sérico para diagnosticar hiperparatiroidismo [6].

Ante la sospecha de HPP, la evaluación bioquímica debe incluir los niveles séricos de calcio total, PTH, creatinina y 25-hidroxivitamina D, asimismo, complementar con determinación de calcio y creatinina en recolección de orina de 24 h. Para el diagnóstico hay que realizar 2 consideraciones iniciales que se centran en la

determinación bioquímica de calcio y PTH. El calcio sérico total medido debe corregirse para la albúmina. Si el calcio sérico corregido es normal y la PTH está elevada, se debe medir el calcio ionizado sérico, ya que el HPP puede presentarse con un calcio ionizado elevado a pesar de un calcio sérico corregido para albúmina normal. Además, se suele acompañar de hipofosfatemia. El diagnóstico de esta enfermedad es bioquímico [7].

En el caso de la hipercalcemia por malignidad, la PTH se mantiene suprimida. Los pacientes con hipercalcemia por malignidad usualmente tienen hipercalcemia severa sintomática y cánceres avanzados que son evidentes clínicamente. Al contrario, en el HPP la mayoría de pacientes son asintomáticos y el nivel de calcio sérico suele estar levemente elevado (dentro de 1 mg/dl del límite superior normal) [7, 8].

Tratamiento del hiperparatiroidismo primario

La paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo del HPP. Los criterios de cirugía se han establecido ampliamente en guías internacionales [7]. La observación y la terapia farmacológica son menos efectivas y tienen menor costo beneficio que la cirugía, incluso cuando el paciente es asintomático, además se debe disminuir la hipercalcemia a largo plazo debido a los efectos deletéreos que ésta causa [8].

Los estudios de imagen paratiroidea se han convertido en un estudio preoperatorio habitual para la localización del tejido paratiroideo anormal. Estos estudios de imagen no son diagnósticos y sólo se recomiendan si se planea una intervención quirúrgica, se suelen utilizar la gammagrafía paratiroidea con tecnecio y el ultrasonido.

Se considera realizar paratiroidectomía abierta si en los estudios de imagen no se identifica adenoma paratiroideo o si se sospecha hiperplasia o enfermedad familiar. En pacientes con MEN1 o HPP inducido por litio se suele realizar exploración cervical bilateral y paratiroidectomía subtotal. Para aumentar las tasas de éxito quirúrgico, se ha utilizado la medición intraoperatoria de PTH (IOPTH) que sirve para confirmar la resección adecuada del tejido paratiroideo anormal. La vida media de la PTH es de aproximadamente 3 a 5 min. La PTH se mide 5 y 15 min después de la resección del adenoma paratiroideo. La IOPTH se obtiene con un ensayo rápido de PTH. Si el nivel de PTH disminuye al menos un 50 % y cae dentro del rango normal después de la resección, confirma que se ha resecado el tejido paratiroideo y no es necesaria una exploración cervical [9].

Las tasas de curación después de la paratiroidectomía en manos de un cirujano experimentado superan el 95 % con una tasa de complicaciones muy baja (<1–3 %). En personas con adenoma único (visto en ~85 % de los pacientes con HPP), la cirugía puede ser curativa. En el 15 % de los pacientes con hiperplasia, el riesgo de recurrencia es mayor y muchas veces se requiere paratiroidectomía subtotal [7, 9]. Es necesario repetir la cirugía hasta en el 5% de las personas con HPP, definiendo HPP persistente al desarrollo de hipercalcemia dentro de los siguientes 6 meses de la paratiroidectomía, debido a la resección incompleta de tejido paratiroideo. En cambio, el HPP recurrente refleja el desarrollo de HPP nuevamente y ocurre hasta en el 8% de las personas con adenoma único después de 3-11 años. Los pacientes con dos adenomas paratiroideos tienen una tasa más alta de HPP recurrente (4.0 %) en comparación con pacientes con adenoma único (1.3 %) o hiperplasia (2.2 %) [9].

Los estudios muestran que la densidad mineral ósea (DMO) mejora considerablemente durante el primer año postparatiroidectomía, incluso en los pacientes con DMO normal, además existe disminución del riesgo de fractura y nefrolitiasis [10].

DIFERENCIAS EN GÉNERO

En cuanto a la presentación clínica del HPP, se han estudiado diferencias en hombres y mujeres en cuanto a la intensidad y frecuencia de diferentes síntomas. Weber y cols. hallaron que 114 de 125 pacientes (91,2 %) informaron síntomas de HPP, los hombres tendían a ser más sintomáticos (96,7%) que las mujeres (89,5%). Los hallazgos más reportados fueron hipertensión (50.4%), fatiga (48%) y osteoporosis (40%). Las diferencias en género se evidenciaron sobre todo para depresión, dolor muscular, nefrolitiasis e hipertensión. Se reportó en mujeres 3 veces más síntomas depresivos, siendo más recetados los antidepresivos comparado con hombres (32.6 vs. 10.0%, $p = 0.016$). Las mujeres refirieron hasta dos veces más dolor articular y óseo respecto a hombres (44.2 vs. 20.0%, $p = 0.053$) [11]. En otro estudio por Shah y cols. se evidenció más prevalencia de nefrolitiasis en hombres (33 % vs 21 %, $p = 0.01$), y osteoporosis en mujeres (65 % vs 45 %, $p < 0.001$) [12]. Coincidente con los estudios previos Castellano y cols. corroboran estos hallazgos, siendo más común en hombres la litiasis renal, mientras que en mujeres la osteoporosis fue la más prevalente, con un T-score y DMO más baja [13].

En cuanto a la analítica bioquímica en pacientes con HPP también se han encontrado diferencias en hombres y mujeres. Los pacientes sintomáticos tuvieron

niveles séricos de calcio más altos (media 11.08 mg/dl) que los asintomáticos (media 10.4 mg/dl). Los niveles de PTH en pacientes con síntomas también eran más altos (media de PTH 167.2 pg/ml) que los asintomáticos (116.8 pg/ml). Los hombres tuvieron niveles de calcio sérico más altos ($p = 0.03$) y un porcentaje mayor de pacientes con calcio por encima de 11.2 mg/dl (39 % vs. 31 %, $p = 0.009$). Los niveles de PTH fueron más altos en hombres respecto a mujeres (140 ± 7 vs 124 ± 4 $p = 0.04$). Los niveles urinarios de calcio fueron más altos en hombres ($p = 0.005$), pero los niveles de creatinina fueron similares (1.1 vs. 1.0 mg/dl, $p = 0.09$) [14]. En otro estudio el calcio sérico y fósforo fue similar en ambos géneros, pero la PTHi fue mayor en las mujeres ($p = 0.02$) [12]. En un estudio por Dadon y cols. se hallaron niveles más altos de PTH y calcio en hombres. Con un subanálisis de pacientes $<50/\geq 50$ años, donde se demostró que los hallazgos estadísticamente significativos sólo se evidenciaron en el grupo de más edad, sugiriendo que el cese de los estrógenos en mujeres mayores tiene un rol importante en la fisiopatología de la osteoporosis y la eficacia del tratamiento farmacológico [15].

En cuanto al uso de estudios de imagen, en un estudio por Mazeh y cols. se realizó densitometría previo a la cirugía en 50% de mujeres versus 30% de hombres ($p = 0.0001$). Siendo la osteoporosis más frecuente en mujeres (17% vs 34%, $p = 0.0001$), asimismo con más prevalencia de osteopenia en mujeres (21% vs 37%, $p = 0.0001$). El estudio de localización más común fue el gammagrama con sestamibi, siendo similar la tasa de detección en ambos grupos (68 % vs 64 %, $p = 0.28$) [14].

En cuanto al tratamiento del HPP, en un estudio de 343 pacientes realizado por Dadon, la indicación quirúrgica se estableció en 263 pacientes (77%, 73% de

hombres, 80% de mujeres). Se realizó cirugía en 163 personas (47%), de éstas 95 (52%) fueron mujeres y 68 (42%) hombres, $p=0.06$ [15].

En un estudio por Weber y cols. en los pacientes que fueron sometidos a paratiroidectomía 122 de 125 pacientes (97.6%), se resecó un adenoma paratiroideo en la mayoría (92%). 5 pacientes presentaron adenoma doble y 5 hiperplasia. En la histopatología, el tamaño máximo de la glándula paratiroides hiperfuncionante en mujeres fue de 16.8 mm (5-40 mm) con peso promedio de 1.14 g (0.1-8.5 g), mientras que en hombres fue de 20.5 mm (5-45 mm) y 1.52 g (0.3-8.0 g) [11].

Mazeh y cols. hallaron que el porcentaje de curación y recurrencia posterior a la cirugía fue similar en hombres y mujeres, sin ser estadísticamente significativo (hombres 96% vs 97%, $p=0.19$, hombres 1% y mujeres 3%, $p=0.12$, respectivamente). Con una media de seguimiento de 12 (6-63) meses para hombres y 13 (5-90) meses para mujeres [14].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hiperparatiroidismo primario es la enfermedad endocrina más frecuente después de la diabetes y las enfermedades tiroideas. La prevalencia de esta entidad, la cual ha aumentado a lo largo de los años, ha disminuido la calidad de vida de los pacientes por las repercusiones que tiene a largo plazo sobre todo a nivel óseo y renal. Se han evidenciado en diferentes estudios las diferencias en cuanto al género que existen en la presentación de esta patología, destacando que en mujeres el daño óseo asociado a la hipercalcemia es más frecuente, presentando mayores tasas de osteoporosis y mayor riesgo de fracturas en este grupo. Mientras que, en los hombres existen niveles séricos de calcio más elevados y mayor incidencia de litiasis renal. En México, al igual que en todo el mundo, esta

enfermedad es más frecuente en mujeres, sin embargo, todos estos estudios se han realizado en otros países fuera de Latinoamérica y no existe información disponible en nuestro país, lo que limita el individualizar y tratar con base en estos datos a la población mexicana con hiperparatiroidismo primario. La detección oportuna de estas alteraciones permite crear estrategias de prevención y tratamiento con el objetivo final de disminuir las complicaciones asociadas a la aparición de esta patología.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Pregunta principal

- ¿Cuáles son las diferencias de acuerdo al género en las características clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas de pacientes con hiperparatiroidismo primario atendidos en el Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS?

Pregunta secundaria

- ¿Cuáles son las diferencias de acuerdo al género en el tipo de paratiroidectomía realizada en pacientes con hiperparatiroidismo primario atendidos en el Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS?

JUSTIFICACIÓN

En la clínica de metabolismo óseo del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atienden a más de 200 pacientes los cuales tienen una gama diferente de enfermedades del metabolismo del calcio. Dentro de ellas el hiperparatiroidismo primario es el más frecuente. Al momento no existen estudios en nuestro país que analicen las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto a la

presentación clínica, bioquímica y pronóstico que tienen las intervenciones para el tratamiento de esta patología, por lo que el análisis de estas características generará un impacto para tratar de dilucidar estrategias que repercutirán a mejorar el pronóstico de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, asimismo el abordaje y tratamiento adecuados de esta patología disminuirán los costos que atañen a la atención de esta enfermedad y las complicaciones que acarrea.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Las características clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas de pacientes con hiperparatiroidismo primario son diferentes de acuerdo al género. Las mujeres presentan una mayor proporción de síntomas clínicos, menores alteraciones bioquímicas, mejores tasas de localización por métodos de imagen y mayor frecuencia de adenoma paratiroideo comparado con los hombres.

OBJETIVO GENERAL

- Identificar las diferencias de acuerdo al género en las características clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas de pacientes con hiperparatiroidismo primario atendidos en el Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar las diferencias de acuerdo al género en el tipo de paratiroidectomía realizada en pacientes con hiperparatiroidismo primario atendidos en el Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Por finalidad del estudio: Analítico
- Por control del factor de estudio: Observacional
- De acuerdo a la medición de variables en la secuencia del tiempo: transversal
- De acuerdo a la cronología: transversal
- Por la naturaleza del estudio: Clínico

Universo de trabajo. Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de Metabolismo óseo

Población blanco. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, atendidos en la Clínica de metabolismo óseo del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI entre febrero del 2018 y febrero del 2022.

Población de estudio. Todos los pacientes tratados en la clínica de metabolismo óseo del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, tratados con paratiroidectomía.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario tratados con paratiroidectomía.
- Pacientes que acepten participar y firmen el consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- Paciente sin expediente clínico completo para obtención de datos.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo en años a partir del nacimiento.	Tiempo en años a partir del nacimiento.	Años	Expediente clínico.
Género	Cualitativa Nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres.	sexo: hombre o mujer	0=hombre 1= mujer	Expediente clínico.
Índice de Masa Corporal (IMC)	Cuantitativa continua	Índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en los adultos.	Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros.	kg/m ²	Expediente clínico.
Diabetes	Cualitativa dicotómica	Trastorno del metabolismo de los carbohidratos caracterizado por concentraciones elevadas de glucosa en sangre de manera persistente o crónica.	Definido por valor en sangre de glucosa en 126 mg/dl en ayuno, concentración de HbA1c > 6.5%, glucosa al azar >200 mg/dl o curva de tolerancia a la glucosa con un resultado > 200 mg/dl a las 2 horas.	0= no 1= sí	Expediente clínico.

Obesidad	Cualitativa dicotómica	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o acumulación excesiva de grasa en el cuerpo.	Definida por un índice de masa corporal (IMC) por igual o superior a 30 kg/m ²	0= no 1= sí	Expediente clínico.
Hipertensión arterial	Cualitativa dicotómica	Enfermedad crónica caracterizada por un aumento en las cifras de presión arterial.	Definida como presión arterial por encima de 140/90 mmHg.	0= no 1= si	Expediente clínico.
Osteoporosis	Cualitativa dicotómica	Enfermedad ósea caracterizada por una disminución del tejido óseo con consecuente fragilidad de los huesos.	Definida con un T-score \geq -2.5	0= no 1= sí	Expediente clínico.
Osteopenia	Cualitativa dicotómica	Disminución de la densidad ósea pero que no cumple criterios de osteoporosis	Definida como un T-score entre -1.0 y -2.4	0= no 1= sí	Expediente clínico.
Litiasis renoureteral	Cualitativa dicotómica	Presencia de litos a nivel del sistema a nivel renal o ureteral	Presencia de litos en imagen de ultrasonido, tomografía o radiografía de sistema renal.	0= no 1= sí	Expediente clínico.
Tipo de cirugía	Cuantitativa politómica	Procedimiento quirúrgico de paratiroidectomía al que es sometido un paciente		0= cirugía sin evidencia de lesiones 1= paratiroidectomía selectiva 2= paratiroidectomía de dos glándulas 3= paratiroidect	Expediente clínico.

				omía subtotal 4= paratiroidectomía + hemitiroidectomía	
Número de glándulas resecadas	Cuantitativa discreta	Número de glándulas paratiroides resecadas durante la paratiroidectomía	Número de glándulas paratiroides resecadas durante la paratiroidectomía	n=	Expediente clínico.
Localización en gamagrama paratiroideo	Cualitativa dicotómica	Detección de un aumento del metabolismo mitocondrial a nivel de la paratiroides a la administración del radiotrazador MIBI	Captación positiva o negativa tras la administración del radiotrazador	0 = negativa 1 = positiva	Expediente clínico.
Localización en USG de cuello	Cualitativa dicotómica	Detección en estudio de ultrasonido de imagen sugerente de paratiroides	Detección presente o ausente de imagen sugestiva de paratiroides en ultrasonido de cuello	0= no 1= sí	Expediente clínico.
Etiología del hiperparatiroidismo	Cualitativa politómica	Tipo de tumor que produce hiperparatiroidismo primario	Determinación histológica de producto de paratiroidectomía	1= adenoma único 2= adenomas múltiples 3= hiperplasia 4= carcinoma	Expediente clínico.
PTH	Cuantitativa Continua	Hormona peptídica producida por la glándula paratiroides, la cual, tras la unión a su receptor,	Cifra de hormona paratiroidea sérica biológicamente activa de 48	pg/ml	Expediente clínico

		PTH1R principalmente, promueve la resorción ósea, la reabsorción de calcio a nivel renal y la 1- α hidroxilación con el fin de mantener la homeostasis del calcio	aminoácidos, con amino y carboxiterminal, medida antes del trasplante renal, después del trasplante y después del tratamiento con colecalciferol		
25OHD (Vitamina D3)	Cuantitativa Continua	Hormona esteroidea importante en el metabolismo óseo y acciones pleiotrópicas sistémicas que condicionan funciones no clásicas. En el riñón, la 25-hidroxi vitamina D se transforma en una forma activa de la vitamina, la cual ayuda a controlar los niveles de fosfato y de calcio en el cuerpo.	Concentración sérica de vitamina D medida en suero antes y después del tratamiento con colecalciferol en receptores de trasplante renal. Se determina su status en: 0=suficiente o normal (>30 ng/mL) 1=insuficiente (<30->20 ng/mL) 2=deficiente (<20 ng/dL)	ng/ml	Expediente clínico
Calcio	Cuantitativa Continua	Elemento químico o ión, metal blando, presente de manera libre o precipitado, que actúa como cofactor u hormona (unión a su receptor CaSR), necesario para el metabolismo mineral óseo, coagulación, metabolismo de hidratos de carbono, lípidos, proteínas, neurotransmisión y contracción muscular, entre otras funciones.	Cantidad de ión calcio medida antes del trasplante renal, después del trasplante y después del tratamiento con colecalciferol	mg/dl	Expediente clínico
Fósforo	Cuantitativa Continua	Macromineral, importante para la formación ósea, , metabolismo de lípidos, proteínas e hidratos de carbono, formación de membranas, contracción muscular, función	Cantidad de ión medida antes del trasplante renal, después del trasplante y después del tratamiento con colecalciferol	mg/dl	Expediente clínico

		cardiovascular, neurotransmisión, entre otras funciones.			
Magnesio	Cuantitativa Continua	Elemento químico o ión, mineral, importante en la inhibición de la secreción de PTH, contracción muscular, neurotransmisión, sistema inmunitario, cardiovascular, entre otras funciones	Cantidad de ión medida antes del trasplante renal, después del trasplante y después del tratamiento con colecalciferol	mg/dl	Expediente clínico
Fosfatasa alcalina	Cuantitativa Continua	Proteína sintetizada por fibroblastos, relacionada con la velocidad de formación ósea. Promueve el inicio de la mineralización por incremento de las concentraciones de fosfato.	Cantidad en sangre de fosfatasa alcalina total utilizada como marcador de recambio óseo, medida antes del trasplante renal, después del trasplante y después del tratamiento con colecalciferol	U/dl	Expediente clínico

METODOLOGÍA

Se realizó la evaluación de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario en la clínica de metabolismo mineral del CMNSXXI, los cuales se hayan sometido a paratiroidectomía. Mediante la revisión de expedientes clínicos se evaluó en hombres y mujeres la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas, a considerar los síntomas al diagnóstico, la presencia o no de comorbilidades como diabetes o hipertensión arterial sistémica, y la afección a órgano blanco como litiasis renal, osteoporosis. Se obtuvo información del eje calciotrope, como principales variables calcio sérico, PTH, vitamina D, fósforo sérico y calciuria de 24 h. En cuanto a estudios de imagen se evaluaron estudios de gabinete previo al tratamiento quirúrgico como lo son el gammagrama paratiroideo y el ultrasonido de cuello, en búsqueda de tejido paratiroideo

anormal, además de ultrasonido renal, serie ósea metabólica y densitometría ósea en caso de contar con los mismos. Posterior a la cirugía, se tomaron en cuenta el tipo de cirugía poniendo énfasis al número de glándulas anormales resecaadas, los hallazgos de anatomía patológica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a su distribución; para establecer dicha normalidad en la distribución de se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Se utilizó la prueba t o U de Mann-Whitney para evaluar diferencias entre grupos, según su de acuerdo a la distribución de las variables. Se estableció una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico STATA v.21 y SPSS v.13

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se determinó el siguiente cálculo del tamaño de la muestra para el presente estudio:

$$x = Z_{(c/100)}^2 r(100-r)$$

$$n = N x / ((N-1)E^2 + x)$$

$$E = \text{Sqrt}[(N-n)x / n(N-1)]$$

Tamaño de muestra estimado:

H1: $p = 0.65$, H2: $p = 0.45$, donde p es la proporción de la población asumida.

alfa = 0.0500 (dos colas)

poder = 0.9000 p alterna = 0.1500

Tamaño de muestra estimado: $n = 255$

FACTIBILIDAD

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con más de 200 pacientes con hiperparatiroidismo primario en la clínica de metabolismo óseo. Dicha clínica, cuenta con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para la atención integral de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, tanto para la obtención de datos clínicos como para la evaluación de sus características bioquímicas. Aunado a lo anterior, se cuenta con un equipo multidisciplinario para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, destacando el papel del servicio de cirugía de cabeza y cuello, enfocados en el tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes. El grupo de investigadores tiene amplia experiencia en el abordaje clínico de pacientes con enfermedad ósea metabólica, así como en el ámbito de la investigación.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de investigación se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki, incluyendo las últimas enmiendas, priorizando en los principios científicos y de moralidad para su justificación. De acuerdo al informe Belmont emitido en 1979, se pusieron en práctica los principios bioéticos que este establece como lo son respetar la autonomía del paciente a participar en el protocolo y el buscar el bien mayor y disminuir riesgos para el paciente. Este estudio se llevó a cabo por y bajo la supervisión de personal calificado, con objetivos dirigidos a la detección de persistencia y recurrencia de hiperparatiroidismo primario y los factores asociados, promoviendo los beneficios hacia el sujeto. El protocolo se llevó a cabo siguiendo las normas institucionales en materia de investigación científica y se inició posterior a la aprobación por el comité institucional de ética e investigación. Por su diseño, no se afectó la integridad física ni mental de ningún participante. Toda la información vertida y generada en el protocolo se manejó de forma confidencial.

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, artículo 17, este estudio se considera sin riesgo para el sujeto de investigación ya que emplea técnicas y métodos de investigación documental en los que no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos participantes. Los beneficios del estudio son principalmente científicos y orientados a la práctica clínica ya que con ellos se permitirá optimizar los protocolos de atención integral al paciente con hiperparatiroidismo primario. Este estudio proporciona un mayor beneficio para el pronóstico del paciente sobre el riesgo que conlleva.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 222 pacientes con hiperparatiroidismo primario. El 82.9 % (n=184) fueron mujeres vs 17.1% de hombres (n=38), con una relación mujer:hombre de 4.8:1. La edad fue de 67 años (59.5-74). Las características clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas de los pacientes con hiperparatiroidismo primario incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas de los pacientes con hiperparatiroidismo primario incluidos en el estudio.

Variables	Resultado
Edad (años)	67 (59.5-74)
IMC (kg/m²)	30.13 (26.42-34.46)
NEM; % (n=)	5.4 (12)
Daño renal (litiasis, reducción de TFG); % (n=)	38.7 (86)

Daño óseo (osteopenia/osteoporosis); % (n=)	52.7 (117)
T score	
Columna	-1.4 (-0.9 a -3.45)
Cadera	-1.3 (-0.65 a -1.65)
Concordancia localización USG y gamagrama; % (n=)	83.4 (183)
PTH (pg/ml)	105.5 (51.9-152.2)
Vitamina D (ng/ml)	20 (13.23-28.7)
Calcio corregido (mg/dl)	11.1 (10.65-11.85)
Calcio urinario 24 horas (mg/24h)	210 (59.5-285)
Fosforo sérico (mg/dl)	2.45 (2.05-2.8)
Fosforo urinario 24 horas (mg/24 h)	527 (243.5-767.5)
Magnesio (mg/dl)	1.95 (1.75-2.1)
Fosfatasa alcalina (U/l)	210 (89.5-122-5)
Creatinina (mg/dl)	0.81 (0.7-1.06)
Tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI (ml/min)	77 (63.27-86)

Etiología de hiperparatiroidismo; % (n=)	
Adenoma	71.2 (158)
Hiperplasia	25.7 (57)
Carcinoma	3.1 (7)

Diferencias clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas de acuerdo al género.

Las diferencias en el grupo de hombres y mujeres se resumen en la Tabla 2. No se observaron diferencias significativas en la edad de presentación e IMC entre los dos grupos. El daño renal estuvo presente en 57.6 % de mujeres y 50 % de hombres, sin diferencia significativa. El porcentaje de afección ósea fue de 57.6 % y 50 % en mujeres y hombres respectivamente, con predominio de daño óseo a nivel lumbar en mujeres con un T-score de -1.4 vs -0.95 ($p=0.001$), sin diferencias de acuerdo al género en el T score de cadera. No hubo diferencia en los estudios de localización, con la combinación de ultrasonido y gammagrama, logrando detección de hiperfunción en >80% de los casos.

En cuanto a la etiología del hiperparatiroidismo se observó adenoma paratiroideo en 158 pacientes (71.2%), hiperplasia en 57 (25.7%) y carcinoma en 7 (3.1%), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres. Los niveles de calcio urinario y fósforo urinario de 24 h fueron más altos en hombres a comparación de las mujeres ($p=0.01$ y $p=0.002$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en parámetros bioquímicos como calcio, PTH, fósforo sérico, magnesio, fosfatasa alcalina, vitamina D, creatinina y TFG.

Tabla 2. Diferencias clínicas, bioquímicas, imagenológicas e histopatológicas de acuerdo al género.

Variable	Mujeres (n=184)	Hombres (n=38)	p=
Edad (años)	68 (60.5-74)	54 (44-67)	0.13
IMC (kg/m ²)	30.1 (26.8-34.4)	27.1 (23.0-29.4)	0.58
NEM; % (n=)	4.3 (8)	10.5 (4)	0.12
Daño renal (litiasis, reducción de TFG); % (n=)	37 (68)	47.4 (18)	0.45
Daño óseo (osteopenia/osteoporosis); % (n=)	57.6 (106)	50 (19)	0.77
T score			
Columna	-1.4 (-1.0 a -3.45)	-0.95 (-0.8 a -1.1)	0.001
Cadera	-1.2 (-0.65 a -1.5)	-1.45 (-0.2 a -2.7)	0.38
Concordancia localización USG y gamagrama; % (n=)	81.5 (150)	86.8 (33)	0.81
PTH (pg/ml)	109 (57.55-152.2)	65.8 (53.3-189.9)	0.91
Vitamina D (ng/ml)	19.8 (13.2-28.7)	24.1 (16.6-25.9)	0.17
Calcio corregido (mg/dl)	11.1 (10.65-11.85)	11.2 (11.1-11.5)	0.36
Calcio urinario 24 horas (mg/24 h)	220 (85-285)	260 (230-300)	0.01

Fosforo sérico (mg/dl)	2.5 (2.05-2.80)	2.6 (2.2-2.9)	0.71
Fosforo urinario 24 horas (mg/24 h)	520 (243.5-758.5)	690 (622-760)	0.002
Magnesio (mg/dl)	2.0 (1.75-2.1)	1.9 (1.8-2.3)	0.39
Fosfatasa alcalina (U/l)	100 (89.5-116.5)	108 (93-155)	0.40
Creatinina (mg/dl)	0.81 (0.7-0.99)	0.95 (0.84-1.07)	
Tasa de filtrado glomerular por CKD-EPI (ml/min/m ²)	77 (63.2-86)	90 (73-97)	0.91
Etiología de hiperparatiroidismo; % (n=)			0.27
Adenoma	70 (129)	73 (28)	
Hiperplasia	26.6 (49)	21.1 (8)	
Carcinoma	2.7 (5)	5.3 (2)	

DISCUSIÓN

En este estudio evidenciamos que la incidencia de HPP es mayor en mujeres que en hombres, sin embargo, con una relación mujer-hombre de 4.8:1, más alta que lo que reporta en la literatura internacional [2, 4, 6, 7, 14].

La afección a nivel óseo definida por osteopenia u osteoporosis fue más frecuente en mujeres (57.6%) que en hombres (50%), con una mayor afección a nivel de columna lumbar en mujeres, dato que coincide con lo reportado por Weber y cols [11]. En un estudio realizado por Mazeh y cols, se analizaron las diferencias de presentación de HPP entre

ambos sexos, estudio con el mayor número de pacientes hasta la fecha, quienes reportaron una mayor frecuencia de osteoporosis en 34% de mujeres en comparación con los hombres [14]. Al igual que nuestro estudio, Dadon y cols, en un estudio más reciente corroboraron una mayor prevalencia de daño óseo en mujeres [15]. Estos hallazgos pudieran explicarse por el estado hipoestrogénico que tienen las mujeres al llegar a la menopausia que les predispone a la aparición de HPP [3, 15], aunque otros estudios no concuerdan con dicha hipótesis [17]. En nuestro estudio no hubo diferencia en la afección a nivel renal, aunque existe evidencia de que la litiasis renal es más prevalente en hombres vs mujeres [11, 13, 14].

Dentro de los parámetros bioquímicos que fueron significativos se encuentra el calcio urinario de 24 h, el cual se encontró más alto en hombres comparado con las mujeres, concordando con el estudio de Mazej y cols., así mismo, en un estudio que comparó dos poblaciones de pacientes con HPP de diferentes zonas geográficas, se encontró un mayor nivel de calcio urinario en hombres que en mujeres; esto pudiera explicarse por variables asociadas a la etnia, dieta, vitamina D, entre otros factores [18]. El fósforo urinario se encontró más elevado en hombres, probablemente explicada por el mayor deterioro de la función renal que se ve en hombres con HPP [12, 14] aunque en nuestro estudio no se encontró mayor elevación de creatinina o deterioro de la TFG. A pesar de que en hombres con HPP se ha evidenciado mayor nivel de calcio sérico y PTH [12, 14], hallazgos que pudiesen estar asociados a mayor peso y tamaño de las glándulas resecaadas en los hombres [19], en nuestro estudio no hubo diferencia significativa en estas variables.

La localización de alguna glándula hiperfuncionante, con gammagrama y ultrasonido fue de 81.5% y 86.8% en mujeres y hombres, respectivamente, sin ser significativo. El único

estudio que analizó estas diferencias fue el de Mazeh y cols. con una tasa de detección de 68% y 64% para mujeres y hombres [14].

La frecuencia de adenoma fue de 70 y 73% en mujeres y hombres, respectivamente, sin encontrarse diferencia significativa en la etiología del HPP de acuerdo al género. Este dato contrasta con lo reportado en otros estudios, donde hay una mayor prevalencia de adenoma en pacientes con HPP, con una frecuencia estimada del 90-92% [11, 20], datos que pudiese ser explicado porque nuestro centro es un centro de referencia al cual acuden pacientes con enfermedades que pueden asociarse a hiperplasia.

Este estudio tiene varias limitaciones. Aunque es una cohorte con un número de pacientes significativo, es un estudio retrospectivo realizado en una sola institución, por lo que pudiera estar afectado por sesgo de población y selección. De igual forma ante la ausencia de paraclínicos completos, sobre todo densitometría ósea y estudios de localización, se pudiera limitar la interpretación de resultados. Sin embargo, los datos aportados por nuestro estudio pudieran favorecer la toma de decisiones para endocrinólogos y cirujanos para determinar un plan y tratamiento más óptimo tomando en cuenta las diferencias en género que existen en el HPP.

CONCLUSIONES

El HPP es más frecuente en mujeres, sin embargo, en nuestra población la relación hombre:mujer es mayor a la reportada. Los resultados de nuestro estudio sugieren que hay diferencias en la presentación de HPP en hombres y mujeres, con evidencia de que el daño óseo es más frecuente en mujeres con predominio de afección a nivel de columna lumbar, sin diferencias significativas en el resto de los parámetros clínicos. Bioquímicamente, la calciuria y fosfaturia es mayor en hombres comparado con mujeres, sin diferencias en el

resto de variables de acuerdo al género. Nuestros hallazgos podrán guiar el abordaje de un paciente con HPP tomando en cuenta su género.

REFERENCIAS

1. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115-125. doi:10.1038/nrendo.2017.104
2. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28(1):1-19. doi:10.1007/s00198-016-3716-2
3. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. *Med Clin (Barc).* 2018; 150(6):226-232. doi: 10.1016/j.medcli.2017.07.020.
4. Masi L. Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019; 51:1-12. doi: 10.1159/000491034.
5. Hannan FM et al. Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med.* 2013; 368:2476–86. doi: 10.1056/NEJMoa1300253.
6. Eastell R, Brandi ML et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10):3570-9. doi: 10.1210/jc.2014-1414.
7. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959–968. doi:10.1001/jamasurg.2016.2310)

8. Walker MD. Primary Hyperparathyroidism. [Updated 2021 Apr 19]. In: Feingold KR et al, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278923/>
9. Udelsman R, Åkerström et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3595-3606. doi:10.1210/jc.2014-2000
10. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):593-607. doi:10.1016/j.beem.2018.09.004
11. Weber T, Hillenbrand A, Peth S, Hummel R. Symptoms of Primary Hyperparathyroidism in Men and Women: The Same but Different?. *Visc Med.* 2020;36(1):41-47. doi:10.1159/000505497
12. Shah VN, Bhadada SK et al. Influence of age and gender on presentation of symptomatic primary hyperparathyroidism. *J Postgrad Med.* 2012;58(2):107-111. doi:10.4103/0022-3859.97171
13. Castellano E, Attanasio et al. Sex Difference in the Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism: Influence of Menopausal Status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(11):4148-4152. doi: 10.1210/jc.2017-01080.
14. Mazeh H, Sippel RS, Chen H. The role of gender in primary hyperparathyroidism: same disease, different presentation. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2958-2962. doi:10.1245/s10434-012-2378-3)

15. Dadon T, Tsvetov G et al. Gender differences in the presentation, course and outcomes of primary hyperparathyroidism. *Maturitas*.2021;145:12-17. doi:10.1016/j.maturitas.2020.11.007
16. Vodopivec DM, Silva AM et al. Gender differences in bone mineral density in patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;1(4):e00037. doi: 10.1002/edm2.37.
17. Yavropoulou MP, Anastasilakis AD et al. Gender Predilection in Sporadic Parathyroid Adenomas. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8):2964. doi: 10.3390/ijms21082964.
18. De Lucia F, Minisola S, Romagnoli E, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(2):123-126. doi:10.3275/8455
19. Moretz WH 3rd, Watts TL, Virgin FW Jr et al. Correlation of intraoperative parathyroid hormone levels with parathyroid gland size. *Laryngoscope*. 2007;117:1957–60.
20. Makay Ö, Özçınar B et al. . Regional Clinical and Biochemical Differences among Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Balkan Med J*. 2017; 34(1):28-34. doi: 10.4274/balkanmedj.2015.0865.

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p>
<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>	
Nombre del estudio:	DIFERENCIAS DE ACUERDO AL GÉNERO EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS, IMAGENOLÓGICAS E HISTOPATOLÓGICAS EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
Patrocinador externo (si aplica):	---
Lugar y fecha:	Cuauhtémoc, Ciudad de México; Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>¿Por qué se realiza esta investigación? El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad que se genera por una producción excesiva de hormona paratiroidea la cual se produce por un tumor en alguna glándula paratiroidea (están en su cuello) y esto eleva el calcio en su sangre. Los pacientes con hiperparatiroidismo primario pueden tener alteraciones en riñón y de hueso por los niveles elevados de calcio. Nos interesa tener más información para ver si existen diferencias en el comportamiento de la enfermedad en hombres y mujeres, ya que se ha visto que la menopausia y otros factores tienen un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad. Por lo que estamos solicitando pacientes como usted para participar en este estudio.</p>
Procedimientos:	<p>¿Qué procedimientos se realizarán en caso de que usted acepte participar? Su participación en este estudio consistiría en lo siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Permitir obtener la información de su expediente y durante las consultas de seguimiento relacionada a su diagnóstico, sus estudios realizados antes y después de su cirugía de paratiroides, y los aspectos relacionados al motivo por el cual está usted en vigilancia en este hospital para poder ingresarla a una lista de pacientes con características similares.
Posibles riesgos y molestias:	<p>Usted no será sometido a ningún riesgo adicional por participar en este estudio. No se le solicitarán visitas ni estudios especiales y no tendrá ningún retraso o modificación en el proceso de manejo de su enfermedad. Aunque se podría requerir más de su tiempo durante la consulta para obtener más datos.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>Usted no recibe ningún beneficio directo al participar en este estudio. Sin embargo con la información obtenida se llegará a un mejor entendimiento de las enfermedades del metabolismo de la glucosa después del</p>

	trasplante renal, lo cual contribuirá al avance del conocimiento en esta área.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de este estudio pueden generar cambios en el manejo de su enfermedad, sin implica riesgos adicionales para usted ni sus familiares o personas cercanas.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted puede decidir en cualquier momento retirarse del estudio sin que esto afecte de ninguna manera la atención médica o quirúrgica dentro del Hospital de Especialidades.
Privacidad y confidencialidad:	Toda su información, incluyendo su identidad, será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son la Dra. Lourdes Balcázar Hernández, la Dra. Guadalupe Vargas Ortega y el Dr. José Gregorio Baldomero González Virla. La información no será transferida a otras personas ni comercializada de ninguna manera.
En caso de colección de material biológico :	<input type="checkbox"/> No autoriza que se revise mi expediente. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se revise mi expediente solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se revise mi expediente para este estudio y estudios futuros.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: Investigador Responsable:	Dra. Guadalupe Vargas Ortega (investigador principal) Tel 556276900 ext 21551
Colaboradores:	Dra. Lourdes Balcázar Hernández, Dr. Baldomero González Virla, en los mismos teléfonos, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00. También puede dirigir un correo a la Dra. Lourdes Balcázar dra.lourdesbalcazar@gmail.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
<p>_____ Nombre y firma del sujeto</p> <p>Testigo 1</p> <p>_____ Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <p>Testigo 2</p> <p>_____ Nombre, dirección, relación y firma</p>

