

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRAN**



**“PREVALENCIA DE NIVELES SÉRICOS DE HORMONA PARATIROIDEA  
INTACTA ELEVADOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DRA. ERIKA LUCIA ROSALES LEMUS**

**DIRECTORES DE TESIS:  
DR. ALFREDO REZA ALBARRÁN  
DRA LILIA CASTILLO MARTINEZ  
DR ARTURO OREA TEJEDA**

**MEXICO D.F. AGOSTO DE 2010**



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.

---

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

---

Dr. Juan A. Rull Rodrigo

Profesor Titular del curso de Endocrinología

---

Dr. Francisco J Gómez Pérez

Jefe del Departamento de Endocrinología

---

Dr. Alfredo Reza Albarrán

Director de Tesis

---

Dra. Lilia Castillo

Directora de Tesis

---

Dr. Arturo Orea

Director de Tesis

## AGRADECIMIENTOS

Como un testimonio de gratitud y eterno reconocimiento, por el apoyo que siempre se me ha brindado y con el cual he logrado terminar mi carrera profesional, siendo para mi, la mejor de las herencias, quiero darles las gracias:

A mi madre porque gracias a su apoyo y consejo he llegado a realizar la mas grande de mis metas; gracias por tu amor incondicional.

A mi padre por el apoyo recibido durante mi formación profesional; gracias por tu confianza.

A mi hermana por su presencia, aliento y estimulo, porque me iluminó con alegría y cariño en los momentos difíciles.

A mi abuelita por ser mi ejemplo y mi impulso a creer que nada es imposible y alentarme a seguir adelante durante todos estos años de formación profesional.

Al termino de esta etapa de mi vida quiero expresar un profundo agradecimiento a quien con su ayuda, apoyo y comprensión me acompaño día a día a lograr esta hermosa realidad, sin dejar de creer un solo momento en mi: mi amado esposo, Oliver.

Este camino no ha sido fácil, pero con el apoyo y sobre todo las enseñanzas de mis maestros, estoy viviendo este momento tan valioso, han sido ellos, por quienes he logrado alcanzar el conocimiento que me lleva a mi meta final con la mayor satisfacción posible.

Porque pude tener la gran dicha de aprender de los mejores: Gracias.

Sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer una vida de lucha, sacrificio y esfuerzo constantes que hoy han sido mi ejemplo e inspiración profesional.

Y por ultimo y no menos importante: a mis amigos y resto de mi familia quienes con su confianza y cariño no me dejaron caer en ningún momento, su admiración y amistad incondicional me ayudaron a culminar el día de hoy mi carrera profesional, prometo en adelante poner en practica mis conocimientos para beneficio de mi gente y superación de mi querida Guatemala.

## ÍNDICE

1. Resumen	05
2. Introducción	06
3. Definición del problema	14
4. Justificación	15
5. Hipótesis y Objetivos	16
6. Material y métodos	17
a. Diseño	
b. Población de estudio	
c. Tamaño de muestra	
d. Variables de interés	
e. Análisis estadístico	
7. Resultados	22
8. Discusión	29
9. Conclusiones	32
10. Bibliografía	33
11. Anexos	36

## **Resumen:**

**Introducción:** Los niveles de PTH han sido marcador de hiperparatiroidismo primario o secundario relacionado al metabolismo de calcio y regulado por las glándulas paratiroides y a nivel renal. La PTH actúa también en otros tejidos como sistema vascular y corazón. La insuficiencia cardiaca es capaz de elevar la PTH (sin elevación de calcio), asociada a las causas secundarias que ocurren en estadios avanzados o crónicos de la enfermedad, así como de hiperparatiroidismo (primario o secundario) que se ha encontrado en pacientes con falla cardiaca por múltiples causas asociadas tanto a la propia enfermedad como a su tratamiento.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de PTH elevada sin hipercalcemia, asociada a insuficiencia cardiaca en los pacientes de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán.

**Métodos y resultados:** Ciento sesenta y tres pacientes en diferentes estadios de falla cardiaca fueron incluidos en el estudio. La prevalencia de PTH elevada fue de 52.1%. La asociación entre los niveles de PTH intacta y el estadio de insuficiencia cardiaca según la clasificación de la New York Heart Association fue estadísticamente significativa.

**Conclusiones:** Los pacientes con insuficiencia cardiaca, tuvieron PTH alta con normocalcemia en más del 50% de los casos, independientemente del tipo y severidad de la falla cardiaca, después de ajustar por variables confusoras como edad, uso de diurético, e hiperparatiroidismo primario ó secundario a falla renal.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

El hiperparatiroidismo asociado a insuficiencia cardiaca en pacientes con aldosteronismo primario y secundario ha sido motivo de investigación en los últimos años. El hiperparatiroidismo secundario es el que más se ha asociado a con falla cardiaca contribuyendo en parte al desarrollo de la enfermedad. Se ha reconocido que existe excreción fecal de calcio y magnesio en el aldosteronismo y que esto promueve hiperparatiroidismo secundario, el calcio paradójicamente; conduce a eventos cardiovasculares adversos, sin embargo, el mecanismo de esta asociación aun no se determina con exactitud (5). Las elevaciones de PTH sérica están relacionadas a la inducción sistémica de estrés oxidativo. Las situaciones que pueden elevar PTH son: alteración en la homeostasis de electrolitos como calcio, magnesio, vitamina D, zinc, selenio, así como uso prolongado de diuréticos, deficiencia de vitamina D, estado crónico del enfermo, síndrome de malabsorción, así como acidosis metabólica. El uso prolongado de furosemide (diurético de asa) promueve la hipercalciuria e hipermagnesuria, y se sabe que este medicamento es uno de los de primera línea en el tratamiento de IC (4,5). Sin embargo la relación de asociación entre PTH con severidad de insuficiencia cardiaca y pronostico aún no se conoce.

El propósito de este estudio fue reconocer cómo los niveles de PTH se correlacionan directamente con el grado de insuficiencia cardiaca, por su efecto directo sobre el miocardio, a través del flujo de calcio intracelular en el miocito.

## INTRODUCCION

La hormona paratiroidea (PTH), es elaborada y secretada por las glándula paratiroides. La pro-PTH se sintetiza en el retículo endoplásmico, luego alcanza el aparato de Golgi, donde se produce la conversión a PTH. La pro-PTH representa el 2-3% del contenido de las paratiroides, su actividad es 1/3 de la correspondiente a la PTH. La PTH humana, está formada por una cadena polipeptídica de 84 aminoácidos, la primera secuencia de los aminoácidos del 1-34 constituyen la región amino-terminal esencial para su actividad biológica. (1)

Regula la homeostasis de calcio y fósforo por el incremento de las concentraciones de calcio en sangre y disminución de fósforo, y su secreción está controlada por las concentraciones de calcio en sangre (1).

### Acciones fisiológicas:

- Mantenimiento de la concentración del calcio en líquido extracelular.
- A nivel del hueso aumenta el catabolismo óseo por acción directa sobre éste, produciendo reabsorción osteoclástica, reabsorción periostiocitaria y reabsorción de la fase mineral y de la trama protéica del hueso con un aumento de la hidroxiprolinuria. Aumenta la actividad de los osteoclastos por acción directa y en menor medida, de forma indirecta, liberando factores de crecimiento. Estimula la formación de hueso nuevo, pero su efecto neto es aumentar la liberación de calcio y fosfato a la sangre (1).
- A nivel renal aumenta la reabsorción tubular del calcio, estimula a la enzima 1-alfa-hidroxilasa en el túbulo proximal.

- A nivel del tubo digestivo parece tener una acción indirecta sobre la estimulación de la absorción digestiva del calcio y fósforo por intermedio de la inducción en el riñón de la síntesis de 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D.
- Favorece la conversión de 25-OH-D<sub>3</sub> en 1-25-OH-D<sub>3</sub>, que es la vitamina D activa.
- Disminución de la fosfatemia. A nivel del riñón aumenta la fosfaturia, inhibiendo la reabsorción de fósforo a nivel del túbulo proximal. (1,2)

#### Metabolismo:

La PTH circulante es heterogénea. Se puede separar por cromatografía en tres grupos de peso molecular variable. Circula en gran parte, bajo forma inactiva, que corresponde al fragmento carboxil-terminal.

- Su vida media es muy breve, 10 a 20 segundos. Su volumen de distribución corresponde al 30% del peso corporal.
- Su tasa media circulante a través de una determinación inmunológica es de 30 a 120 pg/ml.
- Su catabolismo es aún mal conocido. Parece existir una proteólisis hepática y una débil excreción urinaria.

La secreción de PTH está controlada por la concentración sérica del calcio ionizado (Ca<sup>++</sup>). La regulación es muy rápida. Si la concentración de Ca<sup>++</sup> disminuye, la liberación de PTH aumenta, e inversamente, la disminución de la calcemia aumenta la conversión de pro-PTH en PTH. Esta respuesta es más efectiva cuando el descenso del calcio es brusco, sin embargo, la secreción de PTH desciende pero no llega a inhibirse cuando la calcemia es elevada. (3)

Mecanismo de acción celular:

La acción de la PTH se realiza mediante receptores específicos ejercida sobre segundos mensajeros en las células paratiroideas efectoras, estimulando las enzimas adenilciclase membranaria y fosfolipasa C. Durante la interacción hormona-membrana de la células efectoras, se produce un aumento de los segundos mensajeros, como el AMP cíclico (3'-5' adenil monofosfato) intracelular, metabolitos del polifosfoinositol y desplazamiento del calcio transmembrana. (3) Los receptores son únicos para hueso y riñón y responden tanto a la PTH como a la PTHrP (proteína relacionada con la PTH humana producida no solo por células cancerosas, sino por diferentes células presentes en el sistema cardiovascular, células endoteliales, músculo liso y miocitos atriales). (4,7) A nivel del hueso, el AMP cíclico actúa sobre las mitocondrias para aumentar la concentración de  $Ca^{++}$  en el citoplasma. A continuación de la liberación de iones  $H^+$ , el pH baja, permitiendo la reabsorción de la fase mineral del hueso en presencia de la vitamina D.

En el riñón la PTH activa la adenil-ciclase tubular. El AMP cíclico formado se fija en una proteína-quinasa situada en la membrana apical, esa enzima activada induce la fosforilación de una proteína de la membrana apical, lo que provoca una modificación de la reabsorción tubular de los fosfatos. El AMP cíclico formado en el túbulo sólo se utiliza en una cantidad muy pequeña, y una fracción mayor pasa a la orina. La determinación de AMP-cíclico urinario es por tanto un buen marcador de la actividad metabólica de la parathormona (3,4).

### Interacciones Hormonales:

Con la calcitonina: La PTH y la calcitonina poseen una acción antagonista a nivel del hueso y una acción sinérgica a nivel del riñón que tiende a aumentar la excreción de los fosfatos. Ambas tienen una acción antagonista sobre el metabolismo de la vitamina D. La calcitonina inhibe la conversión de 25-OH D3 en 1-25-OH D3 en el riñón.

Con la vitamina D3: La PTH favorece la conversión de 25-OH D3 en 1-25-OH D3 en el riñón. La 1-25-OH D3 posee una acción de retroalimentación negativa sobre la secreción de PTH. La carencia de vitamina D reduce la acción de la PTH. Existe por tanto un doble sistema hipercalcemiante con la PTH y la vitamina D3 y un simple sistema hipocalcemiante con la calcitonina.

Por otro lado, la insuficiencia cardiaca es un síndrome que resulta de diversos trastornos estructurales o funcionales del corazón, que causan la incapacidad de éste para llenarse o bombear sangre en los volúmenes adecuados para satisfacer las demandas del metabolismo tisular o, si lo logra, lo hace a expensas de una elevación crónica de la presión de llenado ventricular (3,5)

El calcio tiene un efecto inotrópico y cronotrópico poderoso sobre el músculo cardiaco, y cualquier factor que intervenga en el flujo de calcio transmembrana puede jugar un papel importante en la patogénesis de la hipertrofia cardiaca. De hecho, pacientes con hiperparatiroidismo generalmente

presentan dentro de los hallazgos clínicos hipertrofia del ventrículo izquierdo (simétrica, asimétrica, o cardiomiopatía hipertrófica). (3)

Cuando el paciente evoluciona a insuficiencia cardíaca el tratamiento médico se enfoca en tratar los síntomas, mejorar la calidad de vida y supervivencia así como a disminuir los ingresos intrahospitalarios anuales y rangos de mortalidad de los pacientes que llegan al hospital (4). El péptido natriurético tipo-B (BNP) se ha utilizado como el biomarcador para facilitar el diagnóstico y pronóstico de pacientes con falla cardíaca (6). El sistema de péptidos natriuréticos consiste en 5 péptidos estructuralmente similares entre ellos el BNP originalmente aislado del cerebro porcino y posteriormente identificado como una hormona producida principalmente en el ventrículo cardíaco. (2)

Es secretado en respuesta al incremento en la tensión de la pared cardíaca, sin embargo, otros factores neurohormonales y fisiológicos juegan un papel en su regulación. En la insuficiencia cardíaca ocurren una serie de alteraciones en el retículo sarcoplásmico. El calcio del retículo sarcoendoplásmico (SERCA2A) tiene un papel central en el acoplamiento excitación-contracción y se ha propuesto que una actividad reducida de éste puede jugar un papel importante en la patogénesis de la falla cardíaca; varios estudios han reportado que los niveles de mRNA SERCA2A y proteínas están reducidos en los modelos animales de falla cardíaca al igual que en las muestras de miocardio obtenidos de pacientes en estadios terminales de insuficiencia cardíaca. La regulación a la baja en la expresión de SERCA2A se asoció con disminuciones de la recaptura de calcio en algunas muestras de tejido

miocárdico de pacientes con falla cardíaca severa, esto explica el flujo lento de calcio y la disminución en la reserva y liberación del mismo en los miocitos del corazón insuficiente (5). Los niveles de BNP se asocian con la mortalidad a largo plazo y permiten discriminar cuadros de disnea aguda de origen cardíaco o no cardíaco de la misma. Sin embargo, su alta sensibilidad pero baja especificidad, así como su alto costo lo hace una herramienta poco factible para utilizarse en la práctica diaria. Sabemos que la hormona paratiroidea (PTH) y las proteínas relacionadas a PTH afectan directamente la función cardíaca, incrementando la frecuencia cardíaca y flujo coronario, alterando el automatismo del corazón (5). Estudios recientes sugieren que el hiperparatiroidismo se asocia con falla cardíaca en pacientes con aldosteronismo primario y secundario, también se ha reportado que el hiperparatiroidismo secundario puede ocurrir en enfermedades sistémicas que se acompañan de falla cardíaca (3). Niveles altos de PTH se han relacionado con inducción sistémica de estrés oxidativo, provocando lesión tisular y contribuyendo así a la fisiopatología de falla cardíaca.

El riesgo cardiovascular de los pacientes con hiperparatiroidismo se explica por la disfunción endotelial que aparece precozmente en estos pacientes. Una interpretación posible reside en la alteración del metabolismo fosfo-cálcico/PTH elevada (1, 3, 4). La mayoría de estos factores ofrece pruebas claras de favorecer la aterogénesis en modelos experimentales, sin embargo, aún faltan ensayos clínicos en humanos que demuestren claramente una relación causa-efecto. Los niveles bajos de calcio a nivel sérico actúan en segundos para estimular secreción de PTH, una regulación lenta ocurre en horas como

resultado de cambios a nivel celular en el RNAm de PTH. La hipocalcemia de cualquier origen estimula la secreción de PTH y cuando es crónica estimula el crecimiento de las glándulas paratiroides. El hiperparatiroidismo primario se ha reportado en asociación con hipertensión, alteraciones del sistema renina angiotensina y alteraciones estructurales y funcionales en la pared vascular, incrementando el riesgo de muerte cardiovascular. (5)

Los pacientes con insuficiencia renal presentan un riesgo muy elevado de calcificaciones vasculares, a esto contribuyen la retención de fósforo por la falla renal, la sobrecarga de sales de calcio que se usan como quelantes, la parathormona (PTH) elevada y la enfermedad ósea adinámica. (2) Las calcificaciones (en estadios avanzados de la enfermedad) se manifiestan como afección de la válvula aórtica, arterias coronarias, aorta y arterias periféricas. Los estudios han demostrado que la presencia de hiperfosfatemia aumenta el riesgo relativo de muerte. En modelos experimentales la hiperfosfatemia se asocia a fibrosis miocárdica.

La PTH elevada es considerada un factor promotor de daño vascular (7). Es así como la resección de paratiroides en ratas con IRC puede mejorar la HTA y la albuminuria que desarrollan (2). El estrés oxidativo que sufren estos pacientes determina un daño de la célula endotelial que la sensibiliza a la lesión por los factores tradicionales de riesgo CV (tabaquismo, HTA, DM, colesterol). La activación del factor NF- $\kappa$ B al interior de la célula, activa una serie de genes pro-inflamatorios. Estos genes codifican diferentes mediadores inflamatorios, como citocinas, quimocinas y factores de crecimiento que dañan la pared

vascular. Este estado de activación a baja escala de la inflamación ha sido llamado "microinflamación" (6). La insuficiencia cardíaca se desarrolla secundario a la activación de varias señales del sistema neurohormonal, se acompaña de enfermedad sistémica que incluye estado catabólico con desgaste de tejidos y hueso. El mecanismo fisiopatológico responsable de ese desgaste y pérdida de hueso incluye el hiperparatiroidismo secundario, interés de muchas investigaciones actuales (5). Con esta evidencia teórica de la participación de la PTH dentro del contexto de la insuficiencia cardíaca como causa y efecto del cuadro agudo o avanzado del paciente con la enfermedad, es nuestro interés correlacionar las concentraciones de PTH con los cambios ecocardiográficos y su relación según el estadio de la NYHA.

## JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento hay tratamiento que mejora síntomas, calidad de vida y sobrevida en pacientes con falla cardiaca sin embargo las hospitalizaciones y mortalidad sigue siendo alta. El hiperparatiroidismo secundario es el que más se ha asociado con falla cardiaca, contribuyendo en parte al desarrollo de la enfermedad, ya que la enfermedad como tal, se origina de la activación de varios sistemas neurohumorales circulantes, incluyendo el catabolismo de hueso. No obstante, hasta la fecha no se han reportado estudios que expliquen la relación de asociación entre PTH con severidad de insuficiencia cardiaca, de igual manera el pronóstico de los pacientes con IC y PTH alta aun no se conoce. El propósito del estudio es identificar la prevalencia de concentraciones de PTH elevadas en pacientes con insuficiencia cardiaca y su asociación con la clase funcional de la NYHA y alteraciones ecocardiográficas. De este mismo estudio se pueden realizar diferentes análisis, desde lo más importante que es tener la prevalencia de nuestro instituto de elevaciones de PTH en IC, así como identificar las causas directas del hiperparatiroidismo. Hasta el momento los estudios que se han realizado para utilizar la PTH como marcador de falla cardiaca, no han tenido un número significativo de pacientes ni se han modificado los factores contribuyentes a elevar PTH en los sujetos en estudio. Tampoco, se ha medido vitamina D en ellos, que es la principal causa de hiperparatiroidismo secundario, principalmente en pacientes crónicamente enfermos.

## **HIPÓTESIS**

Los niveles de PTH tienen relación directa con la clase funcional de la NYHA y con la severidad de alteraciones ecocardiográficas en pacientes con insuficiencia cardiaca

## **OBJETIVOS**

a. Objetivo primario

1. Determinar la prevalencia de hiperparatiroidismo en pacientes con insuficiencia cardiaca.

b. Objetivos secundarios:

1. Determinar la asociación entre niveles de PTH y disminución de la clase funcional (NYHA)

2. Identificar la asociación entre niveles de PTH y alteraciones ecocardiográficas en pacientes con IC

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, prolectivo y longitudinal, con una cohorte de pacientes de la clínica de insuficiencia cardiaca del INCMNSZ.

### Descripción de la maniobra o intención a tratar

Se incluyeron los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y a los cuales se les determinó: niveles de PTH, calcio, albúmina, magnesio, fósforo, así como depuración de creatinina y ecocardiograma.

### Tamaño de muestra:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} p(1-p)}{d^2} \quad Z^2_{1-\alpha/2} = 1.96$$

Cuando  $\alpha = 0.05$   $p =$  prevalencia

$\alpha = 0.05$  poder 80% prevalencia: 30%

$d =$  grado de precisión que se elige como aceptable

$n = 300$  pacientes

### Criterios de selección

#### **Criterios de inclusión:**

Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años

Pacientes de la clínica de insuficiencia cardiaca del INCMNSZ con tratamiento estándar para insuficiencia cardiaca, con disfunción ventricular confirmada por ecocardiograma y que aceptaron participar en el estudio

**Criterios de exclusión:**

Insuficiencia renal crónica terminal

Hiperparatiroidismo primario ó secundario.

Síndrome de malabsorción

Pseudohiperparatiroidismo

Hipoparatiroidismo

Hipercalcemia no paratiroidea

Deficiencia de Magnesio

Hipertiroidismo

Estén tomando fosfatos o vitamina A ó D

## Definición de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>
<b>PTH</b>	Es una hormona peptídica secretada por la glándula paratiroides que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo.	Medición en pg/ml reportadas por el laboratorio central del INCMNSZ.
<b>Vitamina D</b>	Colecalciferol regula niveles de calcio y fósforo en sangre, promoviendo la absorción intestinal de los mismos a partir de los alimentos y la reabsorción de calcio a nivel renal. Contribuye a la formación y mineralización ósea, inhibe las secreciones de la parathormona (PTH)	Medición de 25OH vit D en ng/ml reportadas por el laboratorio "specialty" del INCMNSZ.
<b>Hiperparatiroidismo primario</b>	Es una alteración en la glándula que produce la hormona en exceso aún existiendo niveles normales de calcio en sangre. Es el tipo más frecuente y la primera causa de hipercalcemia	según las mediciones de calcio corregido por valores de albúmina reportadas por el laboratorio central del INCMNSZ.
<b>Hiperparatiroidismo secundario</b>	Originado por una deficiencia de calcio o vitamina D en sangre. Esto sucede, por ejemplo, en las dietas pobres en calcio o por malabsorción intestinal o por una insuficiencia renal, lo que puede dar lugar a una reacción por parte de la glándula segregando más PTH para mantener la calcemia.	Según las mediciones de calcio corregido por valores de albúmina y correlacionado con los niveles de vitamina D, reportadas por el laboratorio central del INCMNSZ.
<b>Clase funcional</b>	Estadio de la enfermedad en la que se encuentra el paciente de acuerdo a su capacidad funcional.	Interrogatorio y con base en la clasificación de la NYHA.
<b>Clasificación funcional de  (New York Heart Asociation)</b>	Clase I No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. Clase II Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. Clase III Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. Clase IV Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin malestar. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el malestar aumenta.	Sistema sólo aproximado, puesto que deriva en gran parte de la inferencia de la historia clínica, la observación del paciente en determinadas formas de actividad física y ocasionalmente de medidas directas o indirectas de la función cardíaca en respuesta a ejercicios estandarizados. Representa una expresión de la opinión del proveedor Para aumentar la objetividad de la clasificación, determinaran a través de electrocardiogramas, test de estrés, rayos X, ecocardiograma e imágenes.
<b>Función cardíaca</b>	La función cardíaca puede dividirse en dos grandes rubros: la de llenado o diastólica y la de expulsión o sistólica. Ambas son indispensables	Para el estudio de la función cardíaca se utilizará el método ecocardiográfico, donde los diámetros de cavidades, espesor

	para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos y pueden explorarse a través de diferentes procedimientos (ecocardiografía, resonancia magnética y medicina nuclear).	parietal, velocidad y fracción de acortamiento y fracción de expulsión se considerarán para la determinación de la función sistólica; en tanto que la velocidad de relajación y el intervalo de apertura mitral serán indicadores de la función diastólica. Todas estas mediciones se realizarán en el ventrículo izquierdo.
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>
<b>Prevalencia de hiperparatiroidismo</b>	Número de pacientes con hiperparatiroidismo en falla cardíaca del INCMNSZ	Pacientes de consulta externa con mediciones de PTH
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	daño renal mayor de 3 meses: daño estructural o funcional del riñón con TFG <60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	FG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )=170 x (creatinina plasmática (mg/dl)x edad x (0.742 mujer) x 1.18 si raza negra)
<b>Dislipidemia</b>	Las dislipidemias son enfermedades asintomáticas, detectadas por concentraciones sanguíneas anormales de colesterol, triglicéridos y/o colesterol HDL.	Las metas de tratamiento para cada componente del perfil de lípidos son: colesterol LDL < 100, colesterol no HDL < 130, triglicéridos < 150 mg/dL y colesterol HDL >40 mg/dL.
<b>Hipotiroidismo</b>	Disminución de los niveles de hormonas tiroideas en plasma y consecuentemente en tejidos, que puede ser sintomática u ocasionar múltiples síntomas y signos de diversa intensidad en todo el organismo.	Medición de: Ct3, T3, TSH, TGB, tratados con levotiroxina
<b>Diabetes</b>	Hiperglicemia secundaria a resistencia a la insulina y falla de célula beta	Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia) baja de peso no explicada o un aumento de peso, según cada persona) asociada a glicemia tomada al azar > 200 mg/d Glicemia plasmática en ayunas > 126 mg/dl Glicemia plasmática 2 horas después de una carga de 75 g glucosa > 200 mg/d
<b>Hipertensión arterial</b>	Incremento continuo de las cifras de la presión arterial en las arterias	Los individuos mayores de 50 años se clasifican como hipertensos si su presión arterial es de manera consistente al menos 140 mmHg sistólica o 90 mmHg diastólica. Los pacientes con presión arterial mayor de 130/80 mmHg con presencia simultánea de diabetes o enfermedad renal requieren tratamiento.
<b>Betabloqueadores</b>	También llamados agentes bloqueadores betaadrenérgicos, antagonistas beta-adrenérgicos o antagonistas beta. La mayoría de los Betabloqueadores son antagonistas puros, es decir, la unión del medicamento al receptor no lo activa, aunque algunos son antagonistas parciales, causando activación limitada del receptor— aunque es una activación considerablemente menor que los agonistas completos.	Si, No, dosis

<b>Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina</b>	Se emplean principalmente en el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia renal crónica y forman parte de la inhibición de una serie de reacciones que regulan la T/A: el sistema renina angiotensina aldosterona.	Si, No, dosis
<b>Antagonistas de los receptores de angiotensina II</b>	Bloqueantes del receptor de la hormona angiotensina 2llamado receptor AT1 El bloqueo de los receptores AT1 de manera directa causa vasodilatación reduce la secreción de la vasopresina y reduce la producción y secreción de aldosterona entre otras acciones. El efecto combinado es una reducción en la T/A	Si, No, dosis
<b>Diurético ahorrador de potasio</b>	Actúa a nivel del riñón para aumentar la pérdida renal de agua y electrolitos sin promover la pérdida de potasio común en los diuréticos de asa y tiazidas por lo que se indican en medicina, junto con otras drogas para el tratamiento de la hipertensión y el manejo de la ICC	Si, No, dosis
<b>Diuréticos de asa</b>	que actúan sobre la porción de la nefrona llamada asa de Henle En medicina, los diuréticos de asa son usados para tratar la hipertensión, el edema causado por ICC o IRC	Si, No, dosis

### Análisis estadístico

Los datos se presentan como promedio  $\pm$  desviación estándar para cuando se trate de variables continuas y presenten distribución normal, en el caso de variables categóricas se presentaran con n y porcentajes. Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes o chi cuadrada de acuerdo con el tipo de variables. Y para la correlación entre las variables cuantitativas continuas se utilizó la correlación de Spearman.

## RESULTADOS

### Características basales:

El estudio incluyó 163 pacientes (62.6% hombres), con edad promedio de 63 años. Las concentraciones de PTH oscilaron entre 11 y 458 pg/ml, con una media de 78.5 pg/ml y una mediana de 67 pg/ml y valores de los percentiles 25th y 75th de 45 pg/ml y 89 pg/ml respectivamente. La prevalencia de PTH elevada (> 60 pg/ml) en su límite superior normal (según el laboratorio del Instituto) fue de 52.1% (85). La media (DE) de niveles de PTH no mostraron un aumento significativo al relacionarlo con la clase funcional según la clasificación de NYHA I: n: 76, 83.8±65, II: n: 47, 78.7± 44.8, III: n: 31 69.5±46.1 y IV: n: 9, 63.3± 37.9 pg/ml (Figura1).

En la Tabla 1 se presenta las características de los pacientes, divididos en PTH elevada (> 60 pg/ml) y PTH normal. El tipo de cáncer de los pacientes incluidos fue 1 cáncer de colon, 2 cáncer papilar de tiroides, 2 con cáncer de próstata y 1 con cáncer de ovario y 1 con melanoma, todos ellos controlados sin recidiva ni metástasis.

Los resultados del análisis univariado demostraron que no hubo diferencia significativa entre hombres y mujeres en la prevalencia de PTH alta con una n= 55 (64%) hombres y 31 (36%) mujeres con una p=0.7 (Figura.2). Las variables que resultaron ser significativas fueron hipertensión arterial, dislipidemia, concentraciones de creatinina y depuración de creatinina, siendo los pacientes con menor depuración de creatinina e hipertensos los que presentaron la mayor

proporción de elevación de PTH (>65 pg/ml) (Figura 3). La edad con una  $p=0.58$  o el uso de medicamentos antihipertensivos, IECA ( $p=0.59$ ), BB ( $p=0.45$ ), BRA ( $p=0.63$ ), o diuréticos espironolactona ( $p=0.65$ ) y furosemida ( $p=0.39$ ), enfermedades concomitantes como diabetes ( $p=0.63$ ), índice de masa corporal ( $p= 0.81$ ) o hipotiroidismo ( $p=0.77$ ) no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo no mostró diferencia entre los grupos analizados aunque se encontró una tendencia a ser significativa.

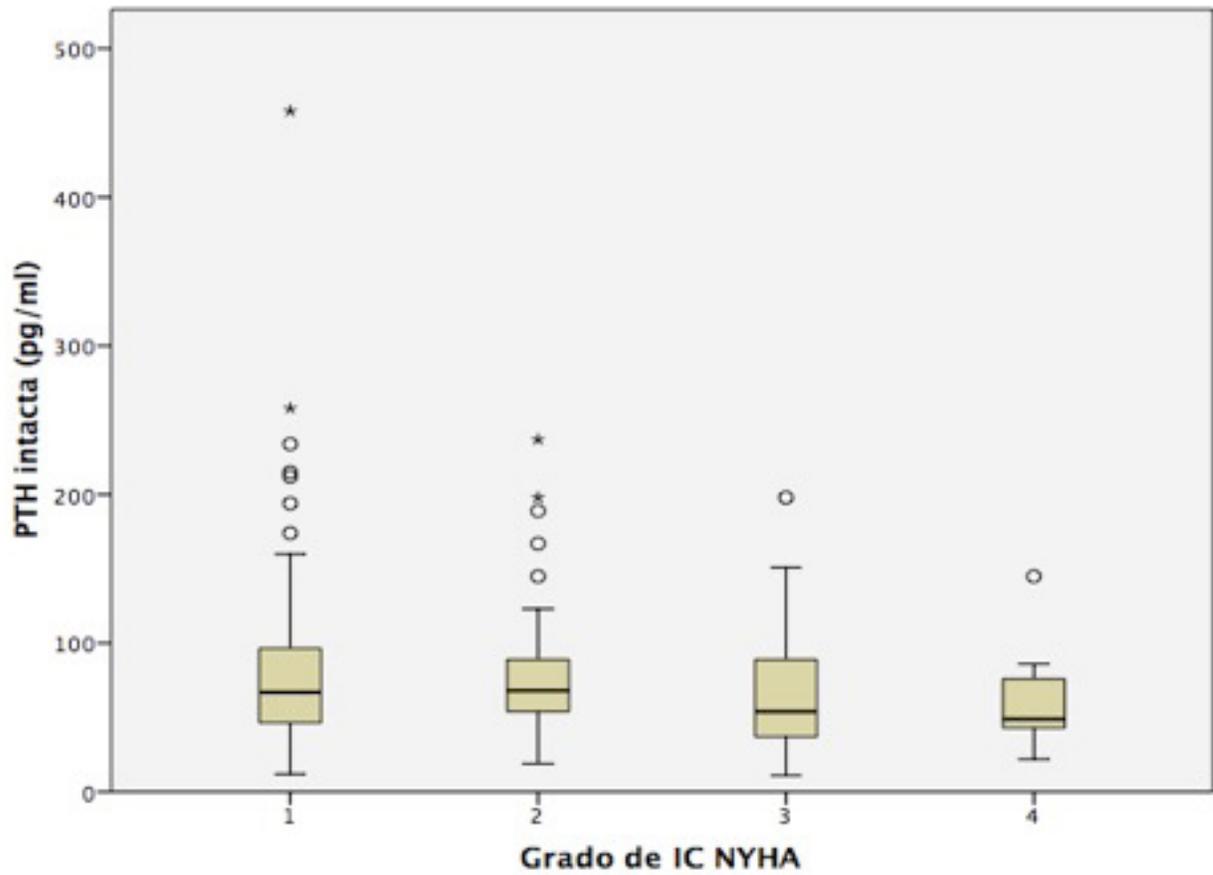


Fig.1 Gráfica de cajas y bigotes que representan las subdivisiones de insuficiencia cardiaca según la clasificación de la NYHA y los registros de valores de PTH según cada grupo dividido en percentiles. ( $p=0.53$ )

Tabla 1. Características basales

características	PTH alta (> 60pg/ml) n= 85	PTH baja (<60pg/ml) n= 78	p
Historial medico			
Hombres, n(%)	55 (64%)	47 (61%)	0.7
Mujeres, n(%)	31 (36%)	30 (39%)	0.7
Tabaquismo n(%)	24(28%)	14 (18.2%)	0.14
Alcohol n(%)	13(15.1%)	13(16.9%)	0.75
Hipotiroidismo, n(%)	16(18.6%)	13 (16.9%)	0.77
Diabetes mellitus n(%)	40(46.5%)	33 (42.9%)	0.63
Dislipidemia n(%)	27(31.4%)	14 (18.2%)	0.05
Hipertensión			
Arterial n(%)	75 (87.2%)	58 (75.3%)	0.05
Enfermedad			
Reumatológica			
Autoinmune n(%)	10 (11.6%)	6 (7.8%)	0.4
Insuficiencia			
Renal crónica n(%)	16 (18.6%)	11 (14.3%)	0.45
Cáncer n(%)	2 (2.3%)	5 (6.5%)	0.19
Drogas			
Tratamiento			
antihipertensivo n(%)	74 (86%)	64 (83%)	0.60
IECA n(%)	40 (46.5%)	39 (50.9%)	0.59
BBr n(%)	71 (82.6%)	60 (77.9%)	0.45
BRA n(%)	51 (59%)	42 (54.5%)	0.54
Espironolactona n(%)	68 (79.1%)	63 (81.8%)	0.65
Furosemida n(%)	46 (53.5%)	36 (46.8%)	0.39

Los valores se presentan como medias (DE)

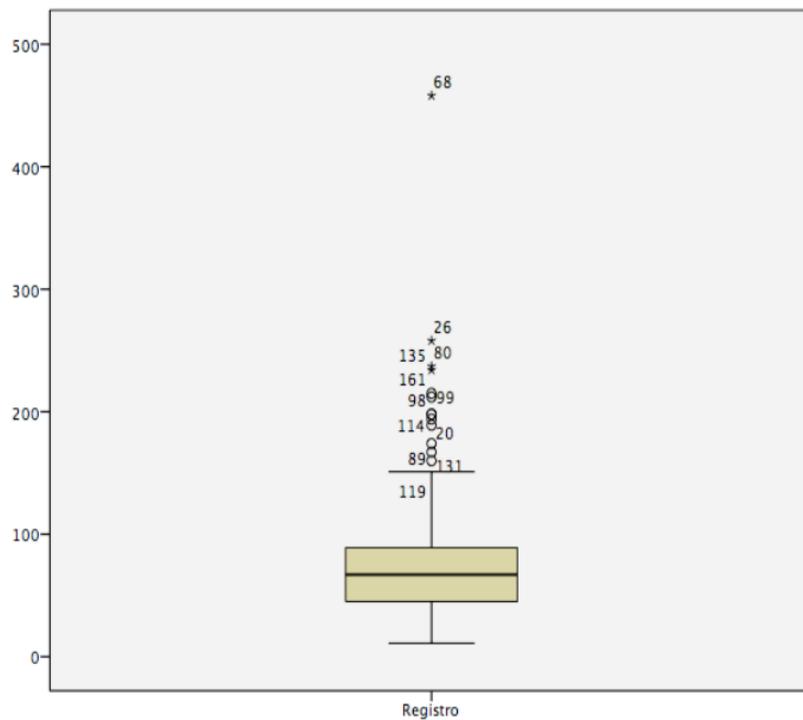
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

BB: beta bloqueador

BRA: bloqueadores de los receptores de angiotensina

características	PTH > 60 (promedio, DE)	PTH < 60 (promedio, DE)	p
Edad (años)	63.2 (+/- 17)	61.7 (+/-16.8)	0.5
IMC	28.2 (+/-6.4)	28.4 (+/-5.6)	0.8
FEVI n(%)	51.9 (+/-18.5)	47 (+/-16.4)	0.08
Laboratorio			
Glucosa mg/dl	109 (+/-39.3)	107 (+/-25.3)	0.6
Creatinina mg/dl	1.42 (+/-0.9)	1.05 (+/-0.36)	0.002
Sodio mEq/L	136 (+/-5.3)	135 (+/-4.1)	0.2
Potasio mEq/L	4.4 (+/-0.5)	4.3(+/-0.54)	0.16
Cloro mEq/L	103 (+/-4.7)	104 (+/-3.7)	0.08
Magnesio mEq/L	1.88 (+/-0.34)	1.9(+/-0.35)	0.5
Fósforo mEq/L	3.65 (+/-0.83)	3.6 (+/-0.88)	0.8
Albumina mg	3.5 (+/-0.5)	3.7 (+/-0.48)	0.046
Calcio mEq/L	9.2 (+/-0.5)	9.1 (+/-1.04)	0.41
Depuración de creatinina	66 (+/-27.6)	77 (+/-29.5)	0.003

Tabla 2. Los datos se presentan en media y DE, p significativa < 0.05, FEVI fraccion de expulsion del ventriculo izquierdo



En esta gráfica de cajas y bigotes podemos ver la distribución de niveles de PTH de cada paciente con distribución no normal con algunos valores que salen de lo considerado normal.

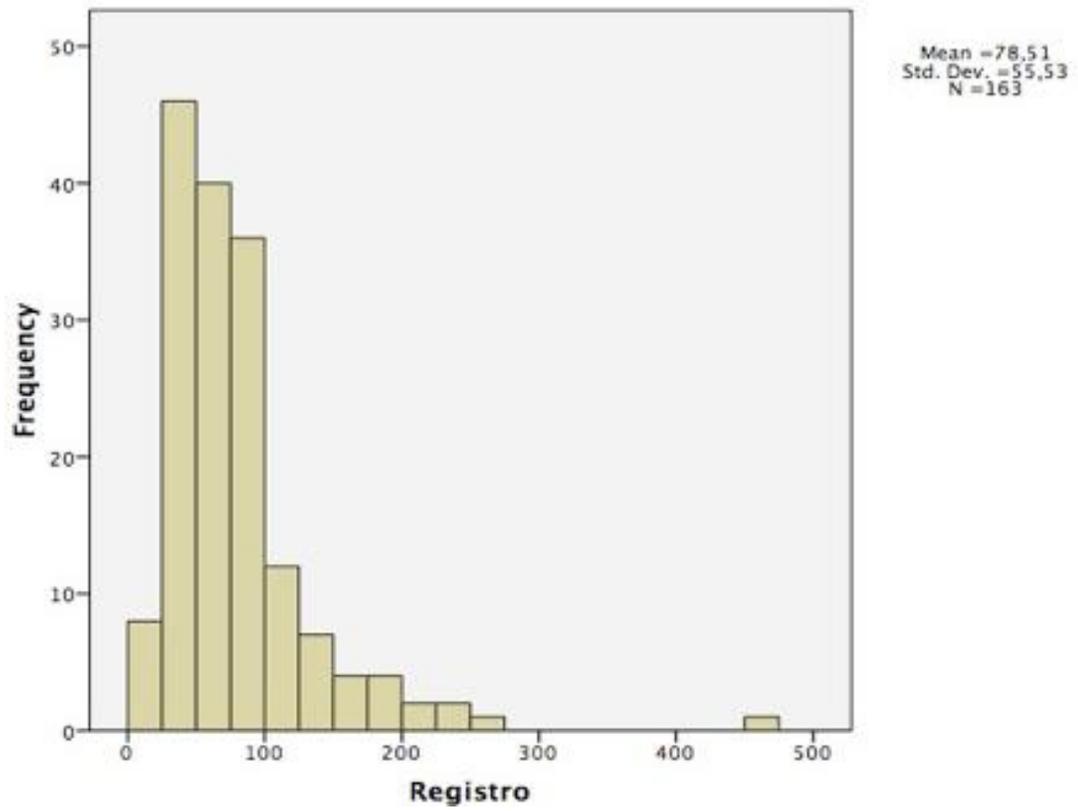


Fig.2 Gráfica de barras de frecuencia demuestra la distribución de los valores de PTH en la población de estudio

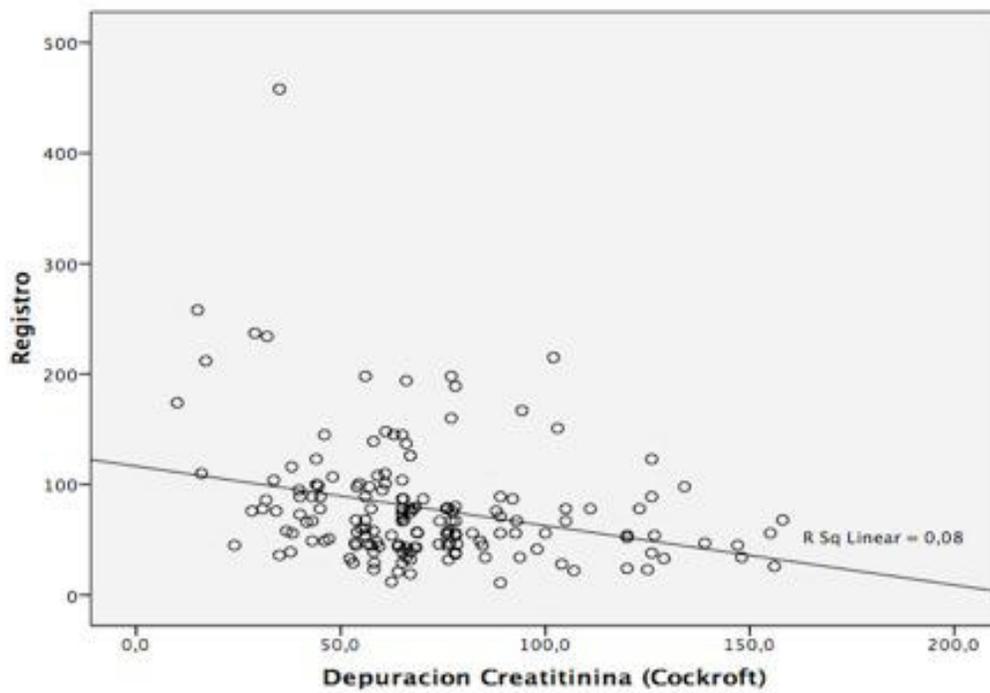


Fig.3 Correlación de los registros de PTH de cada paciente entre los niveles de depuración de creatinina.

## DISCUSIÓN

Actualmente el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardiaca es multidisciplinario y aborda el conjunto de manifestaciones clínicas, bioquímicas y de imagen que permita mejorar el pronóstico a mediano y largo plazo. Existen biomarcadores de falla cardiaca con diversos objetivos: 1) medición de factores de riesgo, 2) tamizaje, 3) diagnóstico, 4) estratificación, 5) monitoreo terapéutico y 6) pronóstico (11) Un buen biomarcador es aquel que cumple los siguientes criterios: Buena aceptación por parte del paciente, estabilidad in vivo e in vitro, alta sensibilidad, reproducible y exacto, factible con estandarización internacional, bajo costo, baja variación biológica, rangos de referencia y valores de corte ajustados a edad, genero y etnia. (11).

La PTHrP se expresa constantemente en múltiples células no malignas; sistema cardiovascular, células endoteliales, músculo liso, y miocitos atriales. Estimula los mismos receptores de PTH, aumentando la presión miocárdica y contribuyendo al desarrollo de IC, sin influencia sobre el crecimiento hipertrófico. Puede modificar la respuesta contráctil dependiente e independiente de la vía proteína cinasa dependiente de AMPc. Los principales órganos donde actúa la PTH son hueso y riñón, sin embargo PTH1R se expresa también en sistema cardiovascular incluyendo el corazón. Ratones sin PTH1R mueren en estado prenatal con necrosis masiva cardiaca indicando que PTH1R es indispensable para el desarrollo normal del corazón. (12) Otros estudios demuestran que PTH es un factor independiente predictor de masa VI estimada por ecocardiograma en hombres mayores de 59 años y en mujeres menores de 60 años. Este efecto

se encontró con niveles muy altos de PTH. Aumenta el flujo de calcio en el miocito así como contribuye a la hipertrofia en estudios in vitro. (14,15)

Recientes estudios experimentales y clínicos han demostrado que la PTH se asocia con IC, en pacientes con aldosteronismo primario y secundario. También se ha reportado que el PTH secundario puede contribuir a la enfermedad sistémica que acompaña a la IC. En el presente estudio se observó que un porcentaje elevado de pacientes con IC (52.1%) tuvieron concentraciones de PTH elevada. La elevación de los niveles de PTH intacta sérica podrían contribuir a la inducción sistémica de estrés oxidativo y esto a su vez causar daño a tisular que podría contribuir a la fisiopatología de IC. (11) La falla cardiaca congestiva tiene sus orígenes en la activación de varios sistemas neurohormonales circulantes, que incluye SRAA. Dentro de la enfermedad sistémica se incluye el estado catabólico de tejidos blandos y hueso. En pacientes con falla cardiaca avanzada, el aldosteronismo secundario, niveles elevados de PTH y pérdida ósea han sido reportados (16). Pacientes con hipertensión presentan generalmente miocardiopatía hipertrófica. En diversos estudios no se encontraron cambios ecocardiográficos en hipercalcemias de causa diferente a hipertensión, McFarland, et al, propusieron que la miocardiopatía hipertrófica se relacionaba al estímulo prolongado de la hipercalcemia (17). Symons, et al, al contrario: encontraron que la hipertrofia miocárdica se asociaba primero a niveles séricos de PTH sin elevaciones de calcio (18). PTH tiene un efecto cronotrópico positivo sobre miocardio en estudios in vitro, su acción es semejante a los ionóforos de calcio es bloqueada

por verapamil (19). Estudios experimentales en ratas con insuficiencia cardiaca han demostrado aumento del calcio intracelular en el músculo esquelético; después de paratiroidectomía caen los niveles de calcio intracelular y mejora la miopatía (20). Sabemos que varias causas pueden estar asociadas al hiperparatiroidismo en este tipo de pacientes, entre ellas: uso crónico de diuréticos de asa (promueven la hipercalciuria e hipermagnesuria), deficiencia de vitamina D, pacientes crónicamente enfermos, personas de edad avanzada, disminución de la función renal, disminución de la absorción de calcio, intolerancia a la lactosa y tendencia al estado acidótico en el adulto mayor.

Este estudio evaluó los aspectos más significativos de los pacientes con insuficiencia cardiaca y el análisis univariado demostró mayor significancia estadística con factores como presión arterial, dislipidemia, elevación de creatinina y disminución de tasa de filtración glomerular.

Posteriormente se realizará un análisis multivariado entre estos datos para conocer los factores en los cuales prevalece significativa la relación de PTH elevada aun después de omitir confusores. A lo largo del seguimiento de nuestros pacientes se evaluará dos factores importantes, los niveles de vitamina D sobre las variables que fueron significativas en este primer análisis, y se analizará el grosor de la pared del ventrículo izquierdo y tabique central con ecocardiografía al final de estudio, ya que esta es una condición bien estudiada del efecto del hiperparatiroidismo sobre el miocardio.

## **CONCLUSIONES**

Este estudio demostró que la PTH elevada es muy frecuente en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca estable y se relaciona de manera significativa con la función renal reflejado en la menor tasa de depuración y niveles más altos de creatinina aún sin que el paciente se encuentre en terapia sustitutiva o en niveles mayores de la clasificación KDOQI. Y no se relacionó significativamente con los estadios de clase funcional del paciente.

## ANEXOS

## **INFORME DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del estudio: "PREVALENCIA DE NIVELES SÉRICOS DE HORMONA PARATIROIDEA INTACTA ELEVADOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA" INVITACIÓN PARA PARTICIPAR

Se le está invitando a participar en un estudio de investigación clínica llamado "Prevalencia de niveles séricos de hormona paratiroidea intacta elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca". El estudio lo llevarán a cabo el Dr. Francisco Gómez Pérez, Dr. Alfredo Reza, Dra. Erika Rosales del departamento de endocrinología, Dr. Arturo Orea Tejeda de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca (CLIC) del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Antes de aceptar participar en este estudio es importante explicarte en qué consiste la investigación. Por favor lea cuidadosamente el siguiente informe y haga todas las preguntas que desee para que podamos resolverle sus dudas. Está en todo el derecho de conocer detalladamente todos y cada uno de los procedimientos.

### **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

El propósito de este estudio es determinar si la medición de PTH (parathormona) se correlaciona directamente con el grado de insuficiencia cardíaca, ya que el hiperparatiroidismo es una entidad que eleva concentraciones de PTH para utilización de las reservas óseas de calcio y se ha demostrado que las 2 entidades están relacionadas entre sí, de este modo su medición podría utilizarse como un

predicador de severidad y hospitalización en insuficiencia cardiaca en pacientes que asisten a la consulta externa de Cardiología del INCMNSZ.

Niveles altos de PTH se han relacionado con inducción sistémica de estrés oxidativo, provocando lesión tisular y contribuyendo así a la fisiopatología de falla cardiaca, sin embargo, aún faltan ensayos clínicos en humanos que demuestren claramente una relación causa-efecto. . Por ello surgió la necesidad de desarrollar una prueba bioquímica sensible y específica que pudiera detectar apropiadamente la asociación de clase funcional (NYHA) y niveles de PTH, así como alteraciones ecocardiográficas en pacientes con IC.

#### NÚMERO APROXIMADO DE PACIENTES/DURACIÓN DEL ESTUDIO O TIEMPO EN EL CUAL SE ESPERA LA PARTICIPACIÓN DEL PACIENTE

Se estima la necesidad de que participen 300 pacientes en este estudio, los cuales tendrán que acudir al Instituto Nacional de Nutrición para toma de muestras de sangre, realización de ecocardiograma, resolver dudas y recolectar datos.

#### PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

El estudio tendrá un seguimiento del 1 año, durante el cual el paciente tendrá un seguimiento clínico.

#### RIESGOS

La medicación de los exámenes cardiológicos, pueden producir molestias mínimas, en general sin dificultad y con parte seguimiento de rutina de su

enfermedad, si acaso la pequeña incomodidad de una punción venosa para obtener las muestras de sangre.

## BENEFICIOS

La participación en este estudio no solo le retribuirá beneficios a su estado físico además al poder establecer con más precisión la causa y las condiciones en las que trabaja su corazón y el efecto que las enfermedades concomitantes que Usted padece, sino que permitirá, con este conocimiento, establecer mejor un pronóstico y el esquema de tratamiento más preciso para Usted.

## CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos obtenidos durante su participación se mantendrán como confidenciales. Solo el personal autorizado de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca tendrá acceso a los mismos para la captura y procesamiento de la información. Los datos obtenidos se utilizarán sin indicar su nombre (se utilizarán siglas o clave) y se emplearán para evaluar el estudio y quizás puedan emplearse en el futuro en relación a otros estudios.

## REVISIÓN ÉTICA

El comité institucional de Investigación en Humanos del INCMNSZ ha revisado los objetivos y la conducción del estudio. Dicho comité otorgó su aprobación sobre los mismos.

## PREGUNTAS/INFORMACIÓN

Si usted o su familiar tienen alguna pregunta relacionada con el presente estudio o para cualquier aclaración, pueden comunicarse con el Dr. Arturo Orea Tejeda al teléfono 54-87-09-00, Ext. 5050 y 5051. Dr. Alfredo Reza al teléfono 55-56-55-45-23 ext 2405 y 5655

## CARTA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Título del estudio: "PREVALENCIA DE NIVELES SÉRICOS DE HORMONA PARATIROIDEA INTACTA ELEVADOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA"

Fecha: \_\_\_\_\_

### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Yo \_\_\_\_\_ declaro voluntariamente que acepto participar en el estudio titulado "PREVALENCIA DE NIVELES SÉRICOS DE HORMONA PARATIROIDEA INTACTA ELEVADOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA" Son de mi consentimiento los riesgos, beneficios y responsabilidades que tendré al participar en este estudio y que seré libre de retirarme de la presente investigación en cualquier momento y, caso de que así lo decidiera, la atención que recibo como paciente no será afectada. Recibiré, si así lo solicito, los resultados obtenidos de mi participación, los cuales serán estrictamente confidenciales.

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_

Fecha

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador

\_\_\_\_\_

Fecha

---

Nombre y firma del testigo 1

---

Fecha

---

Nombre y firma del testigo 2

---

Fecha

## **BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Nombre:**

**No de expediente:**

**Edad:**

**Sexo:**

**Talla:**

**Peso:**

**IMC:**

**Telefono:**

Tabaquismo: SI NO

Alcohol: SI NO

**Comorbilidades:**

Diabetes: SI NO

Hipertension: SI NO

Hipotiroidismo: SI NO

Dislipidemia: SI NO

Enfermedad autoinmune: SI NO cual: \_\_\_\_\_

Insuficiencia renal cronica: SI NO TFG: \_\_\_\_\_

Cancer: SI NO

**Laboratorios:**

Na: K: P: Mg: Ca: Cl: Alb: Glu: Cr:

PTH: VIT D:

**Ecocardiograma:**

FEVI: \_\_\_\_\_ Tipo de insuficiencia cardiaca: \_\_\_\_\_ NYHA: \_\_\_\_\_

**Tratamiento:**

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:

SI NO dosis semanal:

Antagonistas de los receptores de angiotensina II:

SI NO dosis semanal:

Diurético ahorrador de potasio: Espironolactona: SI NO dosis semanal

Diurético de asa: Lasix: SI NO dosis semanal:

**Fecha de ingreso:**

Internamiento:

SI

NO

causa:

días de internamiento:

PTH:

FEVI:

Clase funcional NYHA:

**12 meses de seguimiento:**

PTH:

FEVI:

Clase funcional NYHA:

Muerte: SI NO

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Henry M. Kronenberg MD, Sholomo Melmed MD, Kenneth S. Polonsky MD. Williams Textbook of Endocrinology, 11th edition, 2009:1205-1257.
2. Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19(suppl 5):v34.
3. Reza A. Enfermedades del metabolismo óseo y mineral. 1ª edición, pag;31-41.
4. Kazuhide O, et.al. Parathyroid hormone-related protein is produced in the Myocardium and increased in patients with congestive heart failure. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002;87(10):4722–4727.
5. Sugimoto T. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalization for heart failure. Heart 2009;95;395-398.
6. Khouzam RN, Dishmon DA, Farah V, Flax SD, Carbone LD, Weber KT. Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure. The American Journal of the Medical Science 2006; 331(1):30-34.
7. Rainer M. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) signal cascade modulates myocardial dysfunction in the pressure overloaded heart, European Journal of Heart Failure 2007;9:1156–1162.

8. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Serneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2000 Sep;2(3):273-80.
- 9 . Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M. Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure. Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization. *Am J Med.* 1979 Sep;67(3):460-6.
10. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64(6):1227-34.
11. Michele Emdin. Old and new biomarkers of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2009;11:331-335.
12. Rainer Meyer. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) signal cascade modulates myocardial dysfunction in the pressure overloaded heart. *European Journal of Heart Failure* 2007;9:1156-1162.
13. Qian J, Colbert MC, Witte D, et al. Midgestational lethality in mice lacking the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor is associated with abrupt cardiomyocyte death. *Endocrinology* 2003;144:1053-61.
14. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003;24: 2054-60.

15. Schluter KD, Piper HM. Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992; 263: H1739-46.
16. Rami K, et.al. Effect of Timed Semirecumbency and Furosemide Dosing on Urinary Sodium Excretion in Patients with Compensated Heart Failure N. *American Journal of the Medical Sciences* 2006;332(1):1-5.
17. Symons C. Hypercalcemia and idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Ann Intern Med* 1978 88:57-8.
18. Symons C. Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism--an association. *Heart* 1985;54:539-542.
19. Bilezikian JP. Effect of parathyroid hormone on rat heart cells, *J Clin Invest* 1981;67:1215-27.
20. Lee J A. Mechanisms of acute ischemic contractile failure of the heart. Role of intracellular calcium. *J Clin Invest* 1991;88 (2):361-68.