



**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**

**EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES
CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA:
PEDRO DANIEL CARMONA AGUILERA**

TUTORES DE TESIS

D EN C. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ

D EN C. LOURDES BASURTO ACEVEDO

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, FEBRERO 2024



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).

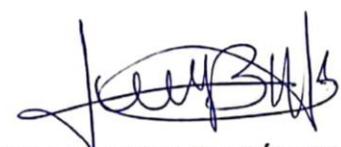
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



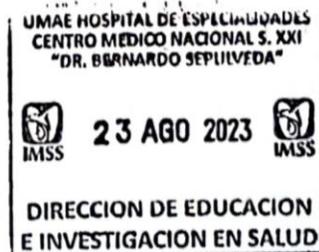
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



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



DRA. LOURDES JOSEFINA BALCÁZAR HERNÁNDEZ
TUTOR PRINCIPAL
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	Carmona
Apellido materno	Aguilera
Nombre (s)	Pedro Daniel
Teléfono	5572971639
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera/ Especialidad	Curso de especialización en endocrinología
No. de Cuenta	414011362
Correo electrónico	dany9512pedro12@gmail.com
Matrícula	97385374
2. Datos de los Asesores	
Investigador principal:	
Apellido paterno	Balcázar
Apellido materno	Hernández
Nombre (s)	Lourdes Josefina
Correo electrónico	ludab_2@hotmail.com
Matrícula	98385549
	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, Tel: (55) 56276900 ext 21551.
Investigadores asociados:	
Apellido paterno	Basurto
Apellido materno	Acevedo
Nombre (s)	María de Lourdes
Correo electrónico	lbasurtoa@yahoo.com
Matrícula	8973806
	Hospital de Especialidades CMN SXXI, Unidad de Investigación en enfermedades endocrinas. Av. Cuauhtémoc 330, México D.F., CP. 06700, Tel: (55) 56276900 ext 21551.
3. Datos de la Tesis	
Título	Evaluación del riesgo cardiovascular en paciente con hiperparatiroidismo primario
No de páginas	43
Año	2024
Número de registro	F2022-3601/264

ÍNDICE

TÍTULO	Página
Resumen	4
Marco Teórico	6
Planteamiento del problema	14
Pregunta de Investigación	15
Justificación	15
Hipótesis de Investigación	16
Objetivos	16
Material y métodos	16
Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	17
Descripción de variables	18
Metodología	25
Análisis estadístico	26
Cálculo de la muestra	27
Factibilidad	27
Aspectos éticos	27
Resultados	28
Discusión	33
Conclusiones	38
Referencias	39

RESUMEN

Título: Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con hiperparatiroidismo primario

Antecedentes: El hiperparatiroidismo primario (HPP) es un trastorno endócrino caracterizado por hipercalcemia y niveles elevados de hormona paratiroidea, la cual se ha asociado a un incremento en la mortalidad cardiovascular además del daño a órganos diana (riñones y hueso). Esta relación ha sido controversial, con resultados contradictorios debido falta de ensayos clínicos que demuestren causalidad entre las dos entidades o estudios observacionales que evalúen de manera objetiva el incremento del riesgo cardiovascular con ecuaciones validadas internacionalmente aplicables a población mexicana.

Objetivo: Evaluar el riesgo cardiovascular y su asociación con los parámetros bioquímicos del eje calciofosfotrópico (PTH, vitamina D, calcio, fosforo) en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Material y métodos: estudio observacional, analítico, transversal, retrolectivo en pacientes con hiperparatiroidismo primario en seguimiento por la Clínica de Metabolismo Óseo del Hospital de Especialidades CMN SXXI, IMSS, con fines de evaluar el riesgo cardiovascular y su asociación con parámetros bioquímicos del eje calciotrópico

Resultados: Se incluyeron 171 pacientes con HPP; el 86.5% fueron mujeres, con una edad al diagnóstico de 61 años (RIC 54-68). Se clasificó el 9.5 % (n=16) con riesgo cardiovascular bajo, 53.3% (n=91) en intermedio y 37.4% (n=64) en riesgo elevado de acuerdo a la escala Globorisk. Se evidenció una correlación positiva del puntaje globorisk con la edad (r=0.61; p=0.001), presión arterial sistólica (r=0.37; p=0.001), hipertensión (r=0.23; p=0.016), diabetes (r=0.49; p=0.001), tabaquismo (r=0.16; p=0.036), concentraciones séricas de glucosa (r=0.53; p=0.001), HbA1c (r=0.53; p=0.001) y HOMA-IR (r=0.25; p=0.017). Del eje

calcitrópico, se demostró una asociación con las concentraciones de PTH ($r=0.41$; $p=0.006$).

Conclusiones: Los pacientes con HPP tienen un aumento del riesgo cardiovascular según la escala Globorisk, predominantemente un riesgo intermedio, seguido de un riesgo cardiovascular elevado.

MARCO TEÓRICO

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es un trastorno endócrino caracterizado por hipercalcemia y niveles elevados o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea que es resultado de la secreción incrementada de la hormona por una, o las 4 glándulas.¹ Fue descubierto de manera casi simultánea en América y Europa, en 1925 y 1926 respectivamente. En América se atribuye a tres profesores de la escuela de medicina de Harvard en el Hospital General de Massachussets: Aub, Bauer y Albright. En 1924 se asienta el precedente del aislamiento de la parathormona por Collip, quién inyectándola a perros descubrió que aumentaba su calcio en la sangre, su excreción urinaria y disminuía su fósforo, por esta razón la hormona fue utilizada por Aub y Bauer para una investigación que realizaban sobre el envenenamiento por plomo y su asociación con el metabolismo del calcio, para acelerar la eliminación de plomo del esqueleto en los pacientes. De la misma manera que en los perros, se incrementó el calcio sérico y su excreción urinaria, y disminuyó el fósforo sérico en los pacientes.²

Epidemiología del hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es uno de los trastornos endócrinos más diagnosticados. La estimación de su incidencia varía de acuerdo a varios factores. En un estudio epidemiológico descriptivo realizado en población mestiza del sur de California en 2013 se documentó una incidencia entre 34-120 por 100,000 años-persona en mujeres y 13-36 por cada 100,000 años-persona en los varones, así mismo se demostró una incidencia más alta en personas de raza negra, seguida por los caucásicos, asiáticos y finalmente hispánicos.³ Antes de la década de 1970, cuando la medición del calcio sérico no era un procedimiento de rutina se consideraba un trastorno raro, posteriormente al ser más utilizada la determinación de calcio la incidencia se quintuplicó siendo diagnosticado de

manera más frecuente en la primera década de la post menopausia, representando este grupo etario la mitad de los pacientes afectados, sin embargo puede ocurrir a cualquier edad.¹

Etiopatogenia del hiperparatiroidismo primario

La causa más frecuente de la enfermedad es un adenoma paratiroideo único en cerca del 80% de los casos, la siguiente más frecuente es la enfermedad multiglandular, siendo predominante la hiperplasia de las 4 glándulas paratiroideas representando el 15-20% de los casos. Se han reportado casos de adenomas dobles o triples, siendo presentaciones raras (5%)¹. Finalmente, el carcinoma paratiroideo con menos del 1% de los casos, teniendo características clínicas más agresivas, muchas veces muy difíciles de diferenciar de adenomas paratiroideos atípicos.⁴

En cuanto a la fisiopatología, las formas esporádicas representan el 90% aproximadamente, de las cuales se sabe con poca exactitud la causa subyacente. Por su parte, las formas familiares no exceden al 10%. Se han descrito varios factores de riesgo a lo largo de los años, a saber: radiación ionizante, terapia crónica con litio, ingesta reducida de calcio, circunferencia de cintura y peso incrementados, hipertensión, uso de diuréticos de asa y tiazídicos.⁴ Con respecto al uso de tiazidas, es un factor de riesgo cuestionable ya que estudios más recientes han determinado que a pesar del cese de las tiazidas, continúa la hipercalcemia y el hiperparatiroidismo, siendo el estudio más representativo el realizado en una comunidad en Minnesota, en el cual se reportó el seguimiento durante 19 años a los usuarios de tiazidas, comparando la incidencia de hiperparatiroidismo primario con la de la comunidad general, teniendo resultados coincidentes, por lo tanto el uso de tiazidas desenmascara una patología subyacente.⁵

La patogenia a nivel genético no está bien dilucidada en todos los pacientes. En los casos esporádicos se han asociado mutaciones en genes involucrados en el ciclo celular. Las

mutaciones por reordenamiento o sobreexpresión de *CCND1* (que codifica a la ciclina D1) se presentan en 20-40% de los adenomas esporádicos, mientras que las mutaciones somáticas del gen *MEN1* (que codifica a la menina) ocurren en 12-35% de estos adenomas. Otros genes que parecen estar implicados son *CDC73*, *CTNNB1*, *CDKN1B* y *AIP*.¹ En la enfermedad hereditaria se han identificado múltiples mutaciones de la línea germinal a saber algunos de los genes más representativos: *MEN1* (neoplasia endócrina múltiple tipo 1), *RET* (neoplasia endócrina múltiple tipo 2 A), *CDKN1B* (neoplasia endócrina múltiple tipo 4), *CDC73* (síndrome tumor de mandíbula-hiperparatiroidismo primario).⁴

Presentación clínica del hiperparatiroidismo primario

En los países desarrollados hasta un 20% de los pacientes se presentan asintomáticos.⁶ La presencia de síntomas se relacionan predominantemente a la hipercalcemia (especialmente si los niveles de calcio sérico superan los 12 mg/dl), los cuales son: poliuria, polidipsia, estreñimiento, anorexia, deshidratación, trastornos del ritmo cardíaco, alteración del estado mental, náuseas y vómito.⁷ En su mayoría, los datos clínicos son resultado del daño a órgano blanco ocasionado por niveles crónicos elevados de calcio, de entre los que destacan a nivel renal: hipercalciuria (con posterior nefrolitiasis), nefrocalcinosis y disminución de la tasa de filtrado glomerular⁷. A nivel óseo el incremento en la resorción puede ocasionar disminución en la densidad mineral, llevando a fracturas por fragilidad, dolor óseo, deformidades esqueléticas y la llamada osteítis fibrosa quística que puede objetivarse radiográficamente como lesiones óseas líticas, reabsorción subperióstica de las falanges distales, quistes óseos y tumores pardos.⁷

Riesgo cardiovascular en pacientes con hiperparatiroidismo primario

Desde hace prácticamente dos décadas se ha documentado un mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en pacientes con hiperparatiroidismo primario. En Suecia

utilizaron su registro nacional de pacientes obteniendo una serie de más de 4000 mil pacientes y analizaron de manera retrospectiva de 1987 a 1994 sus causas de muerte, donde los pacientes con HPP tuvieron un riesgo de muerte significativamente mayor comparado con la población general, con un cociente de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular de 1.71 para hombres y 1.85 para mujeres.⁸ El estudio previo sentó un precedente, ya que tomando en cuenta que el único tratamiento curativo para el HPP es la cirugía, la hipótesis de que la mortalidad cardiovascular en estos pacientes posterior al procedimiento quirúrgico mejoraba se encontraba en el aire. Cuatro años después, nuevamente en Suecia se dieron a la tarea esta vez de comparar el riesgo de muerte de los pacientes normotensos e hipertensos con HPP después de la cirugía curativa y sus relaciones con función renal y cardiovascular en una serie de 845 pacientes, excluyendo 12 pacientes con neoplasia endócrina múltiple y 39 con niveles de creatinina sérica mayores de 160 $\mu\text{mol/L}$ (1.8 mg/dl) previo a la cirugía. Se obtuvieron como resultados un riesgo de muerte 50% mayor en los pacientes con hipertensión, sin embargo en el seguimiento postquirúrgico, se duplicó la disminución anual del riesgo de muerte en este mismo grupo de pacientes comparado con los normotensos, siendo la enfermedad cardiovascular subyacente y la hipertensión arterial relacionadas de manera independiente con el riesgo de muerte.⁹ Cabe mencionar que en este estudio se evaluó el riesgo de muerte con base a un modelo de Poisson sin utilizar escalas de riesgo estandarizadas.

En los años posteriores, se fueron relacionando con el HPP más elementos del síndrome metabólico como lo son la dislipidemia, la obesidad, y los trastornos en el metabolismo de los carbohidratos (resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y disminución en la secreción de insulina). Así se documentó en un estudio retrospectivo en población mexicana de nuestro centro hospitalario donde de 60 pacientes evaluados el 36% cumplió los criterios de síndrome metabólico de acuerdo a la ATPIII de los cuales: el 89% presentaba hipertrigliceridemia, 78% alteraciones en el metabolismo de la glucosa, 83%

obesidad central, 58% hipertensión arterial y 54% bajas concentraciones de colesterol relacionado a lipoproteínas de alta densidad (HDL).¹⁰ Del estudio anterior es importante destacar que tiene un importante sesgo al tomar en cuenta que la población mexicana tiene una de las prevalencias en obesidad e hipoalfalipoproteinemia más altas a nivel mundial, además que por su diseño transversal no fue posible compararlo con controles sanos lo que hubiese ayudado a disminuir el sesgo.

La fisiopatología de las manifestaciones cardiovasculares del HPP ha sido explicada tanto por el exceso de calcio sérico, como del mismo exceso de la PTH *per sé*. Desde el periodo neonatal se sabe que los cardiomiocitos son blancos diana para la PTH tanto de su fragmento (1-34) como la hormona intacta (1-84) teniendo efectos tanto inotrópicos como cronotrópicos positivos en el corazón neonatal. El inotropismo parece mediado por la activación del adenilato ciclasa con acumulación de gran cantidad de AMPc, y activación de los canales de calcio de tipo L.¹¹ En los adultos activa la proteína quinasa C causando hipertrofia miocárdica. La PTH también tiene efectos a nivel del músculo liso vascular, en las cuales ejerce vasodilatación mediada por la inhibición de los canales de calcio tipo L. A nivel de las células endoteliales promueve la expresión de moléculas como el receptor de productos finales de la glicosilación avanzada (RAGE) y la interleucina 6, además de estimular la síntesis de ARN mensajero del factor de crecimiento endotelial vascular 165, todas en conjunto teniendo la capacidad de acelerar los procesos de aterosclerosis y remodelación vascular.¹²

En cuanto a las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, los mecanismos subyacentes aún no han sido explicados a detalle, sin embargo, se han relacionado niveles elevados de calcio sérico con los niveles de glucosa, la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreáticas.¹³

El tratamiento quirúrgico y su relevancia en el riesgo cardiovascular

En la literatura no existen ensayos clínicos aleatorizados que relacionen al hiperparatiroidismo primario como causa de mortalidad cardiovascular, en su lugar hay varios estudios de cohortes observacionales realizados en Europa que han documentado una asociación entre el hiperparatiroidismo con la mortalidad cardiovascular, sin embargo, ninguna cohorte ha tomado como muestra la población latina. En una revisión hecha por Frey y colaboradores en 2021, se recopilaron 9 estudios, la mayoría de estos de base poblacional de pacientes en centros de salud europeos¹⁴. Uno de estos estudios fue una cohorte prospectiva de población sueca seguida durante 25 años desde 1969 hasta 1994 comparando a controles sanos sin hipercalcemia con pacientes con hiperparatiroidismo primario no intervenidos quirúrgicamente con calcemia promedio de 10.7 +/- 2 mg/dl, en el cual se demostró un exceso de mortalidad significativo únicamente para las enfermedades cardiovasculares que representó el 43% de la mortalidad (p=0,0024), se realizó análisis de riesgos proporcionales de Cox con covariables como calcio sérico, glucosa sérica, presión arterial diastólica, el volumen cardíaco, edad y sexo. Después de ajustar todas estas variables el cociente de riesgos instantáneos para la hipercalcemia con respecto a la muerte cardiovascular fue de 1,72 (IC del 95 %, 1,24-2,37; p = 0,001), correlacionando así la mortalidad cardiovascular con la calcemia.¹⁵ Estos hallazgos fueron respaldados por 3 estudios escoceses, el más representativo fue el Estudio de Investigación de Auditoría y Epidemiología de Paratiroides (PEARS por su siglas en ingles), de tipo histórico prospectivo poblacional de cohortes emparejadas que tuvo como objetivo determinar el riesgo de mortalidad y morbilidad en pacientes con HPP leve. El resultado primario fue que la mortalidad por todas las causas, de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal incrementaron en los pacientes con HPP leve con un cociente de riesgos instantáneos ajustados (HR) 1,64 (IC del 95 %: 1,43-1,87), 1,64 (IC 95%: 1,32-2,04) y 2,48

(IC 95%: 2,13-2,89), respectivamente. Dentro de los resultados secundarios también se incrementó el riesgo de insuficiencia renal y cálculos renales con HR ajustados 13,83 (IC 95%: 10,41-18,37) y 5,15 (IC 95%: 2,69-9,83), respectivamente¹⁶

El efecto de la paratiroidectomía (PTX) sobre la mortalidad cardiovascular es un tema debatido ya que no se han realizado ensayos clínicos suficientes para determinar un beneficio en pacientes con hipercalcemia leve sin daño a órgano blanco. En junio de 2022 se publicó presumiblemente el primer ensayo clínico aleatorizado al respecto, el cual se realizó con pacientes de 8 centros de referencia escandinavos en el cual se aleatorizó la PTX en 95 pacientes versus manejo conservador en 96 pacientes con HPP leve. Después de 10 años de seguimiento posterior a la intervención (1998-2005) no se observó disminución significativa de eventos cardiovasculares en el grupo de los pacientes con manejo quirúrgico.¹⁷ En otro estudio Clifton-Bligh et al. encontraron un deterioro de la supervivencia después de la PTX en comparación con una población de control asociada con el riesgo cardiovascular (tasa de supervivencia 62,9% [IC 95% 58,5–67,4] $p < 0,001$). Sin embargo, no hay estudios acerca del comportamiento del riesgo cardiovascular utilizando una escala estandarizada ajustada en población mexicana.¹⁸

Instrumentos de medición de riesgo cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte a nivel mundial, lo que hace imperativo el poder predecir qué pacientes tienen más probabilidades de desarrollar un evento cardiovascular para aplicar estrategias de prevención e inicio de tratamiento. Una ecuación de predicción de riesgo estima el riesgo de una enfermedad cardiovascular de una persona dentro de un periodo de tiempo específico según sus factores de riesgo y el riesgo promedio de enfermedad cardiovascular en la población. Lo anterior ocasiona que las ecuaciones de riesgo desarrolladas en una población no puedan

usarse de forma satisfactoria en otras, siendo la única ecuación que ajustó sus puntuaciones a encuestas nacionales de salud de México la Globorisk.¹⁹ Los rubros de esta ecuación se dividen en dos categorías: de laboratorio y de oficina (en caso de no contar con los niveles de colesterol en sangre), dentro de la primera categoría se encuentran las siguientes variables: el grupo étnico, edad, género, tabaquismo, tensión arterial sistólica, antecedente de diabetes y cifras de colesterol en sangre¹⁹. Por lo anterior se considera esta escala adecuada para evaluar de una forma objetiva el riesgo cardiovascular en población mexicana teniendo ventaja sobre otras ecuaciones de riesgo, y asumiendo que sus variables como la tensión arterial sistólica y el colesterol total tienden a la mejoría después de la PTX esto virtualmente mejoraría la puntuación de riesgo cardiovascular de la Globorisk. Particularmente con la hipertensión los resultados obtenidos después de cirugía son heterogéneos, con estudios reportando mejoría, como en una serie de 1020 pacientes con HPP en Praga, en los cuales 64% ya contaban con manejo antihipertensivo previo, donde la PTX se asoció con una disminución de la presión arterial sistólica independientemente de la hipertensión preexistente (150 frente a 138 mmHg en el posoperatorio en pacientes con hipertensión, $P < 0,01$), mientras que se observó una disminución de la presión arterial diastólica solo en pacientes con hipertensión ($n=663$).²⁰

Hiperparatiroidismo primario y riesgo cardiovascular en México

En nuestro país, existen pocos estudios sobre alteraciones metabólicas en pacientes con hiperparatiroidismo primario, siendo representativo de nuestra población el realizado por Mendoza y cols, donde se demostró que el 59% de los pacientes con HPP tienen síndrome metabólico¹⁰. A pesar de ello, en nuestra población no existen al momento estudios que evalúen el riesgo cardiovascular en pacientes con HPP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El HPP es la tercera endocrinopatía más frecuente, afectando 0.3% de la población general con un aumento de la incidencia en los últimos años debido a la medición rutinaria de las concentraciones de calcio sérico. Más del 80% de los pacientes con HPP son asintomáticos, con indicación de tratamiento quirúrgico al cumplir ciertos criterios clínicos y bioquímicos como son edad, daño a órgano blanco y niveles de calcio.

Las enfermedades cardiovasculares en pacientes con HPP son frecuentes, sin embargo, su mecanismo fisiopatológico no está aún claro, pudiendo estar mediadas por la hipercalcemia, la elevación de PTH, las alteraciones de FGF23 o el estado proinflamatorio asociado a esta enfermedad. La presencia de enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes implica un alto riesgo cardiovascular, sin embargo, la información sobre la estadificación de este riesgo es nula en nuestra población. La evaluación temprana del riesgo cardiovascular en pacientes con HPP permitirá la estadificación e intervención temprana con fines de prevención y probablemente mejorará el pronóstico, calidad y esperanza de vida en este grupo de pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Pregunta principal

- ¿Cuál es el riesgo cardiovascular, de acuerdo a la escala Globorisk, en pacientes con hiperparatiroidismo primario?

Pregunta secundaria

- ¿Cuál es la asociación del puntaje Globorisk y la estadificación del riesgo cardiovascular con los parámetros bioquímicos del eje calciofosfotrópico (PTH, vitamina D, calcio, fósforo) en pacientes con hiperparatiroidismo primario?

JUSTIFICACIÓN

En la clínica de metabolismo óseo del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atienden a más de 200 pacientes con el diagnóstico de HPP. El HPP se asocia con un aumento en el riesgo de fracturas, enfermedad renal y enfermedad cardiovascular lo cual aumenta la morbimortalidad, empobrece el pronóstico y condiciona un aumento en los costos en salud a largo plazo. En nuestra población no existen estudios sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con HPP, mientras a nivel internacional la información es limitada. El conocer el riesgo cardiovascular permitirá la detección oportuna de pacientes con alto riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular a 10 años y con ello, se podrá realizar una intervención temprana con el objetivo de crear estrategias de prevención, tratamiento y disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes, mejorar su pronóstico a largo plazo y optimizar recursos en materia de salud.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.

La mayor proporción de pacientes con hiperparatiroidismo primario presenta un riesgo cardiovascular elevado de acuerdo a la escala Globorisk.

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con hiperparatiroidismo primario de acuerdo a la escala Globorisk.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar la asociación entre el puntaje Globorisk y la estadificación del riesgo cardiovascular con los parámetros bioquímicos del eje calciofosfotrópico (PTH, vitamina D, calcio, fósforo) en pacientes con hiperparatiroidismo primario

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 recolección de los datos: retrolectivo
- Por la naturaleza del estudio: Clínico
- Aleatorización: Ninguna.

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 HPP, atendidos en la Clínica de metabolismo óseo del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI entre enero del 2021 y diciembre 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, previo a la realización de la PTX.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de HPP candidatos a cirugía, en espera de tratamiento quirúrgico
- Pacientes con tasa de filtrado glomerular por arriba de 60 ml/min/SC

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/SC
- Pacientes con presencia de hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Pacientes post operados de PTX
- Pacientes con tratamiento médico por HPP que no fueron sometidos a cirugía
- Pacientes con evento cardiovascular previo al estudio
- Paciente sin expediente clínico completo para obtención de datos.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo en años a partir del nacimiento.	Tiempo en años a partir del nacimiento.	Años	Expediente clínico.
Sexo	Cualitativa Nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres.	Sexo: masculino o femenino.	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 entre el cuadrado de la altura en metros.	kg/m ²	Expediente clínico.
Pre diabetes	Cualitativa dicotómica	Trastorno en el metabolismo de los carbohidratos	Definido por valor de hemoglobina glucosilada entre 5.7-6.4%	0= no 1= sí	Expediente clínico

Diabetes mellitus	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 ≥ 126 mg/dl en ayuno, concentración de HbA1c $\geq 6.5\%$, 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= si	Expediente clínico.
Resistencia a la insulina	Cualitativa dicotómica	Condición en la cual la célula beta pancreática aumenta su producción de insulina para mantener niveles de glucosa fisiológicos por disminución de la función de la insulina en tejidos periféricos diana.	Producto de la glucosa en ayuno (en mg/dl) y la insulina en ayuno (en $\mu\text{U/ml}$) dividido entre la constante 405 con un valor ≥ 2.0	0= no 1= sí	Expediente clínico
Sobrepeso	Cualitativa dicotómica	Acumulación anormal o excesiva de grasa que	Un índice de masa corporal (IMC) entre	0= no 1= sí	Expediente clínico

		puede ser perjudicial para la salud	25 y 29 se considera sobrepeso		
Obesidad	Cualitativa dicotómica	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.	Un índice de masa corporal (IMC) superior a 30, se considera obesidad.	0= no 1= sí	Expediente clínico.
Hipertensión arterial	Cualitativa dicotómica	Enfermedad crónica en la que aumenta la presión con la que el corazón bombea sangre a las arterias, para que circule por todo el cuerpo.	Tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y diastólica ≥ 90 mmHg.	0= no 1= si	Expediente clínico.
Dislipidemia	Cualitativa dicotómica	Es una concentración elevada de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos) o una concentración baja de colesterol rico en lipoproteínas (HDL).	Niveles séricos de colesterol total ≥ 200 mg/dl Colesterol LDL ≥ 100 mg/dl Triglicéridos ≥ 150 mg/dl Colesterol HDL ≤ 50 mg/dl en mujeres y ≤ 40 mg/dl	0= no 1= sí	Expediente clínico

Riesgo cardiovascular	Cualitativa politémica	Posibilidad de sufrir infarto agudo a miocardio, evento cerebrovascular o enfermedad vascular periférica en 10 años	Ecuación de riesgo establecida por Globorisk en la que intervienen las siguientes variables: País, edad, género, tabaquismo, antecedente de diabetes, tensión arterial sistólica (mmHg), colesterol total en sangre (mmol/l)	Bajo <3% Intermedio 3-9% Alto: ≥ 10%	Expediente clínico
Enfermedad renal crónica	Cualitativa dicotómica	Patología que se caracteriza por una tasa de filtrado glomerular disminuida	Tasa de filtrado glomerular ≤ 60 ml/min/1.73m ² por ≥ 3 meses determinada por la fórmula CKD-EPI	0= No 1= sí	Expediente clínico
Osteoporosis	Cualitativa dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por una disminución de la densidad de los huesos	T-Score ≤ 2.5 desviaciones estándar en la densitometría ósea determinada por absorciometría dual de rayos X	0= no 1= si	Expediente clínico

		a causa de la pérdida del tejido óseo normal.	Fractura por fragilidad o fractura vertebral atraumática independientemente de la densidad mineral ósea.		
PTH	Cuantitativa Continua	Hormona peptídica producida por la glándula paratiroides, la cual, tras la unión a su receptor, PTH1R principalmente, promueve la resorción ósea, la reabsorción de calcio a nivel renal y la 1-alfa hidroxilación con el fin de mantener la homeostasis del calcio	Cifra de hormona paratiroidea sérica biológicamente activa de 84 aminoácidos, con amino y carboxiterminal, medida antes y después del tratamiento quirúrgico.	pg/mL	Expediente clínico
25OHD (Vitamina D3)	Cuantitativa Continua	Molécula 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	Concentración sérica de vitamina D medida en suero antes de la cirugía. Se determina su status en: 0=suficiente o normal (>30 ng/mL) 1=insuficiente (<30->20 ng/mL)	ng/mL	Expediente clínico

		de fosfato y de calcio en el cuerpo.	2=deficiente (<20 ng/dL)		
Calcio	Cuantitativa Continua	Elemento químico o ion, 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 medido antes de la cirugía	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 cardiovascular, neurotransmisión, entre otras funciones.	Cantidad de ión medido antes de la cirugía	mg/dL	Expediente clínico

Magnesio	Cuantitativa Continua	Elemento químico o ion, mineral, importante en la inhibición de la secreción de PTH, contracción muscular, neurotransmisión, sistema inmunitario, cardiovascular, entre otras funciones	Cantidad de ion medido antes de la cirugía	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 de la cirugía	U/dL	Expediente clínico
Litiasis renoureteral	Cualitativa dicotómica	Enfermedad crónica caracterizada por la presencia de cálculos a nivel renal, ureteral o vesical	Presencia de cálculos a nivel renal, ureteral o vesical documentados por estudios de imagen o antecedente reportado en expediente	0= no 1= sí	Expediente clínico

Hipercalcemia	Cualitativa dicotómica	Aumento en la excreción de calcio en recolección de orina de 24 horas	Calcio en orina de 24 horas \geq 250 mg en 24 hrs en mujeres y \geq 300 mg en 24 hrs en hombres	0=no 1=sí	Expediente clínico
---------------	------------------------	---	---	--------------	--------------------

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, analítico, transversal y retrolectivo en pacientes de la clínica de calcio del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI IMSS atendidos durante el periodo 01 enero del 2021 y el 31 diciembre del 2022 por el diagnóstico de HPP. La selección de los pacientes se realizó sin ningún tipo de sesgo social, racial, preferencia sexual o cultural, respetando en cada momento la libertad y autonomía de los participantes. Se registraron los datos sociodemográficos (edad, género, lugar de origen), las características clínicas y los resultados de estudios de laboratorios (calcio y fósforo séricos y urinarios, Vitamina D, PTH y perfil de lípidos) que se realizaron antes del tratamiento quirúrgico, los cuales son rutinarios en la atención de pacientes con HPP. Estos datos fueron obtenidos a partir de lo reportado en el expediente clínico.

Se evaluó el riesgo cardiovascular a través de la escala Globorisk, la cual se encuentra estandarizada para nuestra población¹⁹, incluyendo las siguientes variables: lugar de origen, edad, género, presencia de tabaquismo, presencia de diabetes, presión arterial sistémica y concentraciones de colesterol total. Se utilizó la calculadora oficial Globorisk “Lab Risk Calculator” (<http://www.globorisk.org/calc/labform>), registrándose tanto el porcentaje total como la estadificación del riesgo: Bajo <3%, intermedio 3-9% y alto \geq 10%.

Se evaluará la asociación entre el porcentaje y estadificación del riesgo cardiovascular y las características bioquímicas del eje calciofosfotrópico (calcio y fósforo séricos y urinarios, Vitamina D, PTH).

Debido a que se trata de un estudio retrolectivo de revisión de expediente, se solicitó la “Excepción a la Carta de Consentimiento Informado”. En cuanto a la relación riesgo/beneficio este último tanto individual como colectivo superan con creces el riesgo en la realización de este estudio por las siguientes razones: Los participantes no fueron sometidos a ningún tipo de intervención lo cual minimiza los riesgos y se asentará un precedente ya que no existen en la literatura estudios que relacionen directamente las variables que describiremos en este estudio.

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 se utilizó la prueba de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba t o U de Mann-Whitney, según su distribución. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman para establecer asociaciones, con su respectivo análisis de regresión. Se utilizará una $p \leq 0.05$ para establecer significancia estadística. Los datos se analizaron 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:

Ho: $p = 0.59$, donde p es la proporción de la población asumida.

alfa = 0.0500 (dos colas)

poder = 0.95 p alterna = 0.15

Tamaño de muestra estimado: $n = 130$

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 HPP, tanto para la obtención de datos clínicos como para la evaluación de sus características bioquímicas. Aunado a lo anterior, se cuenta con un abordaje multidisciplinario para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con HPP. 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 llevará a cabo de acuerdo a los principios establecidos en la declaración de Helsinki al no contar con intervenciones que pongan en riesgo a los pacientes, teniendo total anonimato de los participantes, velando siempre por el bienestar de los mismos, priorizando en los principios científicos y de moralidad para su justificación.

Este estudio fue llevado a cabo por y bajo la supervisión de personal calificado, con objetivos dirigidos a la evaluación del riesgo cardiovascular, promoviendo los beneficios hacia el sujeto. El protocolo siguió las normas institucionales, e internacionales en materia de investigación científica, con estrecho apego a los 4 principios de la ética médica del informe de Belmont, los cuales son: no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. Este protocolo se iniciará hasta ser aprobado por el comité institucional de ética e investigación (número de registro: F2022-3601/264). Por su diseño, no afecta la integridad física ni mental de ningún participante. Toda la información vertida y generada en el protocolo fue manejada con confidencialidad mediante códigos alfanuméricos.

De acuerdo con el 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 serán 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. Debido a que se trata de un estudio retrolectivo de revisión de expediente, se solicitó la “Excepción a la Carta de Consentimiento Informado”

RESULTADOS

Características sociodemográficas, clínicas y bioquímicas

Se incluyeron 171 pacientes con HPP; el 86.5% fueron mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de HPP de 61 años (RIC 54-68). El IMC fue de 26.6 kg/m² (23.8-29.6). La presión arterial sistólica fue de 120 mmHg (RIC 110-130) y diastólica de 76 mmHg (70-80). El resto de características sociodemográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes (n=171)

Sexo; % (n=)	Mujeres: 86.5 (148) Hombres: 13.5 (23)
Edad (años)	63.5 (61-66)
IMC	26.6 (23.8-29.6)
Alteraciones en la distribución corporal:	
Sobrepeso	42.7 (73)
Obesidad grado 1	18.7 (32)
Obesidad grado 2	2.9 (5)
Obesidad grado 3	1.8 (3)
Hipertensión arterial sistémica; % (n=)	57.3 (98)
Alteraciones del metabolismo de los carbohidratos; % (n=)	
Resistencia a la insulina	38.6 (66)
Prediabetes	28.1 (48)
Diabetes	23.4 (40)
Dislipidemia; % (n=)	55 (94)
Tabaquismo; % (n=)	12.3 (21)
Daño a nivel óseo; % (n=)	63.2 (108)
Osteopenia	22.8 (39)
Osteoporosis	40.4 (69)

Osteítis fibrosa quística	24.6 (42)
Daño a nivel renal; % (n=)	
Litiasis renoureteral	46.2 (79)
Hiper calciuria	41.5 (71)
Otras manifestaciones clínicas; % (n=)	
Neuropsiquiátricas	4.1 (7)
Gastrointestinales	7.6 (13)
Pancreatitis	2.3 (4)
Cardiovasculares	11.1 (19)
Tipo de tratamiento; % (n=)	
Quirúrgico	92 (158)
Médico	7.6 (13)
Causa del hiperparatiroidismo primario; % (n=)	Adenoma: 76.5 (121) Hiperplasia: 21 (33) Carcinoma: 2.5 (4)

Variables cuantitativas reportadas en medianas (M) y rango intercuantílico (RIC); IMC: índice de masa corporal

Bioquímicamente, las características del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y eje calciofosfotrópico se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Características bioquímicas del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y eje calciofosfotrópico al diagnóstico del hiperparatiroidismo primario (n=171)

PTH (pg/ml)	96.9 (61.30-181)
Vitamina D (ng/ml)	20.2 (14-27.30)
Calcio (mg/dl)	11.2 (10.74-11.80)
Fósforo (mg/dl)	2.7 (2.2-2.9)
Magnesio (mg/dl)	2.0 (1.8-2.2)
Calcio en orina de 24 hrs (mg)	154 (40-280)
Relación Ca/Kg peso (mg/kg)	2.59 (0.64-4.2)
Fósforo en orina de 24 hrs (mg)	348 (0.72-616)
Fosfatasa alcalina (U/dl)	110 (93-137)
Glucosa en ayuno (mg/dl)	98 (92-108)
HbA1c (%)	5.5 (5.3-5.9)
Insulina (UI/ml)	14.5 (11-20)
HOMA-IR	3.5 (2.5-5.6)
Colesterol total (mg/dl)	185 (146-211)
HDL-Colesterol (mg/dl)	50 (39-59)
LDL-Colesterol (mg/dl)	103 (73-127)
Triglicéridos (mg/dl)	135 (105-181)
Tasa Estimada de Filtrado Glomerular (ml/min): CKD-EPI	77 (58-90)

VARIABLES CUANTITATIVAS REPORTADAS EN MEDIANAS (M) Y RANGO INTERCUANTÍLICO (RIC). HOMA-IR representa el índice de resistencia a la insulina. PTH: hormona paratiroidea

Riesgo cardiovascular en pacientes con hiperparatiroidismo primario de acuerdo a la escala Globorisk.

La mediana del puntaje Globorisk fue de 7 puntos (RIC 5-12). El 9.5 % (n=16) de los pacientes se encontró en un riesgo cardiovascular bajo, 53.3% (n=91) en intermedio y 37.4% (n=64) en riesgo elevado.

Asociación entre riesgo cardiovascular y eje calciofosfotrópico

El puntaje Globorisk se correlacionó positivamente con la edad ($r=0.61$; $p=0.001$), la presión arterial sistólica ($r=0.37$; $p=0.001$), la presencia de hipertensión ($r=0.23$; $p=0.016$), diabetes ($r=0.49$; $p=0.001$), tabaquismo ($r=0.16$; $p=0.036$), las concentraciones séricas de glucosa ($r=0.53$; $p=0.001$), HbA1c ($r=0.53$; $p=0.001$) y HOMA-IR ($r=0.25$; $p=0.017$). En cuanto al eje calciotrópico, se encontró únicamente asociación con las concentraciones de PTH ($r=0.41$; $p=0.006$).

La estadificación del riesgo cardiovascular se correlacionó con la edad ($r=0.59$; $p=0.001$), la presión arterial sistólica ($r=0.25$; $p=0.001$), la presencia de hipertensión ($r=0.23$; $p=0.016$), diabetes ($r=0.41$; $p=0.001$), las concentraciones de glucosa ($r=0.17$; $p=0.03$), HbA1c ($r=0.43$; $p=0.001$), colesterol total ($r=0.22$; $p=0.034$), y en cuanto al eje calciotrópico, con PTH ($r=0.24$; $p=0.002$). No se evidenció correlación con otros parámetros del eje calciofosfotrópico.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó el riesgo cardiovascular en pacientes con HPP, destacando que la mayoría de los pacientes con HPP tienen un aumento de riesgo cardiovascular, predominantemente con un riesgo intermedio (>50% de los casos), seguido de un riesgo cardiovascular elevado según la escala Globorisk

Al igual que lo reportado en la literatura^{1,3}, en la población incluida en este estudio predominó el sexo femenino (86.5%), con una mediana para la edad de 63 años y la presencia de adenoma como causa más frecuente de HPP.

La presencia de comorbilidades metabólicas tales como diabetes mellitus e hipertensión se encontraron en un 40% y 98% respectivamente, los cuales, comparados con la población general, son mayores de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud 2018, donde la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo fue de 10.3% y la de hipertensión arterial del 18.4%.²¹ Esto que implica que los pacientes con HPP en nuestra población muestran un perfil metabólico desfavorable.

En nuestro estudio, evidenciamos que el 53.3% de los pacientes con HPP se encontró en un riesgo intermedio y 37.4% en riesgo elevado. Esto, comparado con la población general de nuestro país de la cual de acuerdo al sistema Globorisk el riesgo elevado fue de 15% en hombres y de 11% en mujeres, siendo mayor en nuestra población.¹⁹

En cuanto a las asociaciones entre el puntaje Globorisk con parámetros cardiovasculares y metabólicos: la edad, la presencia de hipertensión y diabetes, el tabaquismo, las cifras de presión arterial sistólica, las concentraciones séricas de glucosa, la HbA1c y HOMA-IR se relacionaron positivamente. De estas variables asociadas, el género, el tabaquismo, el diagnóstico de diabetes mellitus y el colesterol total forman parte de Globorisk¹⁹, sin embargo, la edad, la glucosa sérica, el HOMA-IR y la HbA1c, independientemente de si no hay diabetes, no se consideran en esta escala, lo que implica que el riesgo cardiovascular puede ser potencialmente más alto en nuestros pacientes. La correlación positiva entre el

HOMA-IR y el puntaje de Globorisk es un hallazgo novedoso y de alto impacto en nuestro estudio. La inclusión de HOMA-IR a las escalas de riesgo cardiovascular, incluso en estados solo de resistencia a la insulina, sin diabetes, podría ser una herramienta para mejorar la predicción de riesgo cardiovascular.

Al comparar los hallazgos de nuestro estudio con lo reportado en la literatura, la frecuencia de obesidad y diabetes fue menor comparada con un estudio retrospectivo realizado en este mismo centro hospitalario¹⁰, donde se mostró que el 44% de pacientes mestizos con HPP tenían diabetes mellitus (vs 23% en nuestro estudio), 83% obesidad central (vs 23.4% en este estudio) y 58% de hipertensión arterial asociada a síndrome metabólico (vs 57%), siendo importantes las diferencias entre los porcentajes, aparentemente mayores en el estudio de Mendoza et al. Sin embargo, esto puede estar en relación al tamaño de la muestra estudiada (n=60) contrastada con la nuestra que representa más del doble de los pacientes (n=171). En otras poblaciones hay prevalencias similares de hipertensión arterial, como es el caso de una serie de 212 pacientes con HPP en Suecia, de los cuales 55% tenían hipertensión arterial, comparado con el 57% de este estudio⁹

En 2011, en un estudio prospectivo en población de Escocia donde se evaluó el riesgo de mortalidad en HPP, se encontró una frecuencia de 6% y 5.7% de hipertensión y diabetes, respectivamente¹⁶, contrastando con la de nuestra población, lo que podría explicarse por diferencias en las condiciones socioculturales y estilo de vida (latinos vs europeos), factores genéticos, e incluso, el factor tiempo por la diferencia de 11 años en la que se realizó dicho estudio y el actual, a saber que la prevalencia mundial de los componentes del síndrome metabólico han ido en aumento en la última década.

El HPP se ha asociado con el incremento de la morbimortalidad cardiovascular. En una cohorte prospectiva de 561 pacientes australianos, durante un seguimiento de 33 años, se documentó una tasa de supervivencia relativa significativamente menor respecto a la de la

población general, con una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y las concentraciones de PTH (HR 1.59, IC 95 % 1.20–2.11, $p=0,001$).¹⁸ Resultados similares fueron reportados en el estudio PEARS, una cohorte retrospectiva basada en la población escocesa de Tayside de 1683 pacientes con HPP, donde se documentó mayor riesgo de mortalidad por todas las causas respecto a la población general, con una razón de mortalidad estandarizada (SMR) de 2.62 (IC95 % 2.39–2.86), mayor morbilidad cardiovascular [SMR 1.70 (IC 95% 1.54-1.87)] y mayor riesgo de mortalidad cardiovascular [SMR 2.68 (IC 95 % 2.34–3.05)].²²

Con respecto a población americana, un estudio prospectivo de pacientes con HPP de un sólo centro en Wisconsin²³, reportó la presencia de obesidad grado 1-2 en 33% y obesidad grado 3 en 11%, teniendo una prevalencia más alta que en nuestra población. La mayoría de la población de ese estudio (56%) tenía un IMC < 30 kg/m², sin embargo, los autores no reportaron la prevalencia de sobrepeso, lo que no permite contrastar con nuestros hallazgos. Un estudio retrospectivo en población de New Jersey²⁴, reportó una prevalencia de hipertensión de 50.5% en pacientes con HPP, siendo similar a la de nuestra población (57.3%), así mismo, reportaron prevalencias de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad en 13.5% y 40.6%, respectivamente, menores para diabetes pero mayores para obesidad en nuestra población (23.4% de diabetes mellitus tipo 2 y 23.4% para obesidad central).

La asociación entre el HPP y la morbimortalidad cardiovascular sugiere un papel importante de la PTH en la fisiopatología de estas complicaciones, que ha sido confirmada por la relación estadísticamente significativa que se ha replicado en este y otros estudios. Se ha demostrado que la PTH aumenta de manera significativa el ARNm del receptor de productos finales de la glicación avanzada (RAGE) y del ARNm de la interleucina 6 (IL-6) después de 24 horas de incubación en células endoteliales de vena umbilical humana, siendo ambos suprimidos por calfofostina C (un inhibidor de proteína quinasa C) y Rp- AMPc (un inhibidor de AMP cíclico), lo que implica una mediación por estas vías de segundos

mensajeros.²⁵ El RAGE se ha asociado a un mayor riesgo de vasculopatía y aterosclerosis y se encuentra elevado en otros estados patológicos como la diabetes y la uremia, ambas relacionadas de con un incremento del riesgo cardiovascular, Con base en lo anterior, se ha propuesto que PTH tiene un efecto directo sobre la rigidez o distensibilidad arterial, sin embargo, en la práctica esto no ha sido demostrado. En un estudio retrospectivo de casos y controles (un grupo con HPP hipercalcémico y otro de HPP normocalcémico) se evaluaron parámetros indirectos de rigidez arterial: la velocidad de la onda de pulso, el índice de aumento y tonometría de aplanación en arterias grandes (C1) y pequeñas (C2). En ese estudio, los parámetros no invasivos de función vascular fueron similares entre grupos y prácticamente normales, salvo una disminución en la distensibilidad de las arterias pequeñas, sin embargo, no se asociaron con variables como IMC y parámetros del eje calciofosfotrópico como calcio, fósforo o PTH.²⁶ En un estudio de casos y controles publicado en 2001, se midió la distensibilidad isobárica (DC), velocidad de la onda del pulso (PWV) y grosor de la íntima-media (IMT) antes y después de la paratiroidectomía en pacientes con HPP sin factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, insuficiencia renal e hipercolesterolemia), sin encontrarse cambios en las propiedades viscoelásticas de las grandes arterias antes y después de la paratiroidectomía ni asociación con PTH.²⁷ De la misma manera, en otro estudio de casos y controles en pacientes con HPP, se evaluó la PWV carótido-femoral antes y 6 meses después de la cirugía. A diferencia del estudio previo, en éste se encontró que la PWV fue significativamente mayor en pacientes con HPP en comparación con pacientes con hipertensión esencial ($p= 0.013$) y controles sanos normotensos ($p <0,001$). Esta diferencia continuó siendo significativa después del ajuste por edad y presión arterial media, indicando una mayor rigidez arterial en pacientes con HPP, aunque sin encontrarse asociación con PTH. Después de 6 meses de la cirugía, no hubo reducción significativa en la PWV.²⁸ En resumen, la PTH puede tener un papel fisiopatológico importante en la disfunción endotelial, la aterosclerosis y la rigidez

vascular, aunque los mecanismos aún no han sido esclarecidos y los estudios aún son insuficientes para establecer definitivamente la asociación. Sin duda hacen falta más estudios al respecto.

La PTX se considera el tratamiento de elección en HPP, siendo curativo y teniendo un efecto positivo sobre el deterioro de la densidad mineral ósea, algunas complicaciones renales y factores como calidad de vida y mortalidad en general, sin embargo, su efecto sobre la mortalidad cardiovascular es un tema poco esclarecido. Hasta el 2022, sólo se habían realizado estudios de casos y controles al respecto. En 2019, al evaluar el riesgo cardiovascular (calculado por el score de Framingham) y parámetros del síndrome metabólico (hipertensión, diabetes, dislipidemia, y obesidad) en pacientes con HPP, se evidenció una disminución estadísticamente significativa en el score de Framingham después de la PTx, tanto en pacientes con HPP normocalcémico (pre PTX: 11.98 ± 10.1 , post PTX 7.37 ± 4.48 ; $p= 0.001$) como en pacientes con HPP hipercalcémico (pre PTX 14.62 ± 11.06 , post PTX 8.05 ± 7.7 ; $p=0.005$).²⁹ En contraste, en un ensayo clínico aleatorizado prospectivo que incluyó 195 pacientes con HPP, se compararon pacientes con y sin PTx, evidenciándose enfermedad cardiovascular como primera causa de muerte en ambos grupos después de 10 años de seguimiento (8 en el grupo PTX y 7 en el grupo de observación), concluyéndose que la paratiroidectomía no tuvo un efecto significativo sobre la mortalidad cardiovascular.¹⁷

Las fortalezas de este estudio incluyen la amplia muestra de pacientes estudiados, todos pertenecientes a un solo centro, que al ser una unidad de referencia nos da un panorama más amplio de la población mexicana. Por otra parte, resulta novedoso el evaluar el riesgo cardiovascular a través de Globorisk, una escala estandarizada a nivel internacional y validada en la población mexicana, aunado a que se demuestra que la mayoría de nuestros pacientes presenta un mayor riesgo cardiovascular, el cual está asociado a variables del eje calcitrópico como PTH.

Dentro de las limitaciones del estudio radica su diseño transversal, lo cual no permite la obtención de información sobre el efecto de intervenciones como la PTx. Así mismo, puede existir un posible sesgo de selección por la alta prevalencia de pacientes con patologías previas (como diabetes, hipertensión o dislipidemia) evaluadas en un tercer nivel de atención, lo que pueden afectar de manera directa la puntuación del Globorisk. Proponemos la realización de estudios prospectivos, multicéntricos y en diferentes niveles de atención sanitaria para reducir estas limitaciones.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con HPP tienen un aumento del riesgo cardiovascular según la escala Globorisk, predominantemente un riesgo intermedio, seguido de un riesgo cardiovascular elevado. El puntaje Globorisk y la severidad del riesgo se asocian a parámetros demográficos, cardiovasculares, metabólicos y del eje calcitrópico, como lo son la edad, la presencia de hipertensión y diabetes, el tabaquismo, las cifras de presión arterial sistólica, las concentraciones séricas de glucosa, la HbA1c, el HOMA-IR y las concentraciones de PTH.

REFERENCIAS.

1. Walker, M. D., & Silverberg, S. J. (2018). Primary hyperparathyroidism. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 115–125. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
2. Cope O. (1966). The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *The New England journal of medicine*, 274(21), 1174–1182. <https://doi.org/10.1056/NEJM196605262742105>
3. , M. W., Ituarte, P. H., Zhou, H. C., Nishimoto, S., Liu, I. L., Harari, A., Haigh, P. I., & Adams, A. L. (2013). Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(3), 1122–1129. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1210/jc.2012-4022>
4. Silva, B. C., Cusano, N. E., & Bilezikian, J. P. (2018). Primary hyperparathyroidism. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 32(5), 593–607. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.004>
5. Griebeler, M. L., Kearns, A. E., Ryu, E., Thapa, P., Hathcock, M. A., Melton, L. J., 3rd, & Wermers, R. A. (2016). Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(3), 1166–1173. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3964>
6. Insogna K. L. (2018). Primary Hyperparathyroidism. *The New England journal of medicine*, 379(11), 1050–1059. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1714213>
7. Bilezikian J. P. (2018). Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(11), 3993–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>
8. Hedbäck, and Odén, (1998), Increased risk of death from primary hyperparathyroidism — an update. *European Journal of Clinical Investigation*, 28: 271-276. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1046/j.1365-2362.1998.00289>

9. Hedbäck, G.M.. and Odén, A.S.. (2002), Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *Journal of Internal Medicine*, 251: 476-483. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.00984.x>
10. Mendoza-Zubieta, V., Gonzalez-Villaseñor, G. A., Vargas-Ortega, G., Gonzalez, B., Ramirez-Renteria, C., Mercado, M., Molina-Ayala, M. A., & Ferreira-Hermosillo, A. (2015). High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *BMC endocrine disorders*, 15, 16. <https://doi.org/10.1186/s12902-015-0014-5>
11. Schlüter, K. D., & Piper, H. M. (1998). Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovascular research*, 37(1), 34–41. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(97\)00194-6](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(97)00194-6)
12. Pepe, J., Cipriani, C., Sonato, C., Raimo, O., Biamonte, F., & Minisola, S. (2017). Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *European journal of endocrinology*, 177(6), R297–R308. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0485>
13. Sun, G., Vasdev, S., Martin, G. R., Gadag, V., & Zhang, H. (2005). Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population. *Diabetes*, 54(11), 3336–3339. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.11.3336>
14. Frey, S., Mirallié, É., Cariou, B., & Blanchard, C. (2021). Impact of parathyroidectomy on cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: A narrative review. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 31(4), 981–996. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.029>
15. Lundgren, E., Lind, L., Palmér, M., Jakobsson, S., Ljunghall, S., & Rastad, J. (2001). Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with

- mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*, 130(6), 978–985.
<https://doi.org/10.1067/msy.2001.118377>
16. Yu, N., Donnan, P. T., & Leese, G. P. (2011). A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clinical endocrinology*, 75(2), 169–176.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03958.x>
17. Pretorius, M., Lundstam, K., Heck, A., Fagerland, M. W., Godang, K., Mollerup, C., Fougner, S. L., Pernow, Y., Aas, T., Hessman, O., Rosén, T., Nordenström, J., Jansson, S., Hellström, M., & Bollerslev, J. (2022). Mortality and Morbidity in Mild Primary Hyperparathyroidism: Results From a 10-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Parathyroidectomy Versus Observation. *Annals of internal medicine*, 175(6), 812–819. <https://doi.org/10.7326/M21-4416>
18. Clifton-Bligh, P. B., Nery, M. L., Supramaniam, R., Reeve, T. S., Delbridge, L., Stiel, J. N., McElduff, A., Wilmshurst, E. G., Robinson, B. G., Fulcher, G. R., Learoyd, D., & Posen, S. (2015). Mortality associated with primary hyperparathyroidism. *Bone*, 74, 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.067>
19. Hajifathalian, K., Ueda, P., Lu, Y., Woodward, M., Ahmadvand, A., Aguilar-Salinas, C. A., Azizi, F., Cifkova, R., Di Cesare, M., Eriksen, L., Farzadfar, F., Ikeda, N., Khalili, D., Khang, Y. H., Lanska, V., León-Muñoz, L., Magliano, D., Msyamboza, K. P., Oh, K., Rodríguez-Artalejo, F., ... Danaei, G. (2015). A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(5), 339–355. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00081-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00081-9)
20. Broulik, P. D., Brouliková, A., Adámek, S., Libanský, P., Tvrdoň, J., Broulikova, K., & Kubinyi, J. (2011). Improvement of hypertension after parathyroidectomy of

- patients suffering from primary hyperparathyroidism. *International journal of endocrinology*, 2011, 309068. <https://doi.org/10.1155/2011/309068>
21. Shamah-Levy T, et al. (2020) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México. Instituto Nacional de Salud Pública
22. Yu, N., Donnan, P. T., Flynn, R. W., Murphy, M. J., Smith, D., Rudman, A., & Leese, G. P. (2010). Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clinical endocrinology*, 73(1), 30–34. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/j.1365-2265.2009.03766.x>
23. Glenn, J. A., Yen, T. W., Javorsky, B. R., Rose, B. G., Carr, A. A., Doffek, K. M., Evans, D. B., & Wang, T. S. (2016). Association between body mass index and multigland primary hyperparathyroidism. *The Journal of surgical research*, 202(1), 132–138. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jss.2015.12.055>
24. Han, D., Trooskin, S., & Wang, X. (2012). Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*, 35(6), 548–552. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3275/7861>.
25. Rashid, G., Bernheim, J., Green, J., & Benchetrit, S. (2007). Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *American journal of physiology. Renal physiology*, 292(4), F1215–F1218. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00406.2006>
26. Tordjman, K. M., Yaron, M., Izkhakov, E., Osher, E., Shenkerman, G., Marcus-Perlman, Y., & Stern, N. (2010). Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *European journal of endocrinology*, 162(5), 925–933. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1530/EJE-09-1067>

27. Kosch, M., Hausberg, M., Barenbrock, M., Posadzy-Malaczynska, A., Kisters, K., & Rahn, K. H. (2001). Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Clinical nephrology*, 55(4), 303–308.
28. Rosa, J., Raska, I., Jr, Wichterle, D., Petrak, O., Strauch, B., Somloova, Z., Zelinka, T., Holaj, R., & Widimsky, J., Jr (2011). Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 34(3), 296–300.
<https://doi.org/10.1038/hr.2010.232>
29. Beysel S, Caliskan M, Kizilgul M, Apaydin M, Kan S, Ozbek M, Cakal E. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 May 8;19(1):106. doi: 10.1186/s12872-019-1093-4. PMID: 31068134; PMCID: PMC6505186.