

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO  
XXI**

**TITULO**

**EVALUACIÓN DE LA FUNCION ENDOTELIAL POR MEDIO DE LA  
VASODILATACION MEDIADA POR FLUJO Y FUNCION DIASTOLICA, EN  
PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ANTES Y 6 MESES  
DESPUES DE LA PARATIROIDECTOMÍA.**

**TESIS QUE PRESENTA**

**ROSER MONTSERRAT MAGRIÑA MERCADO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
ENDOCRINOLOGÍA**

**ASESORES**

**DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA  
DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ  
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO  
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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).

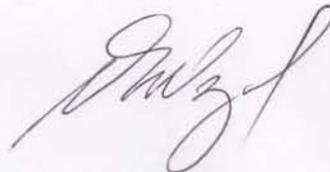
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DOCTORA

**DIANA G. MENEZ DIAZ**

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA



DOCTORA

**CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA**

ENDOCRINOLOGIA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis maestros**, por todo el apoyo que me brindaron; por las enseñanzas no sólo dentro del ámbito académico sino fuera del mismo, además de experiencias compartidas.

Un especial agradecimiento a la **Dra. Claudia Ramírez Renteria, Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez, Dr. Ernesto Sosa, Dr. Alex Hernández, Dr. Mario Molina** y a la **Dra. Victoria Mendoza Zubieta** por su innato don de enseñanza y gran amistad.

**A mis compañeros**, por todo lo compartido y vivido en estos años de residencia, en ocasiones con momentos difíciles, pero los más, buenos y gratos.

**A mi madre y mi padre**, porque sin su apoyo no estaría en este lugar, logrando subir un pequeño escalón más en esta escalinata llamada vida.

Y finalmente, **a mis amigos**, que se embarcaron conmigo en esta aventura llamada Residencia Médica, y que a pesar de encontrarnos en sedes diferentes sabemos que contamos unos con los otros.

## ÍNDICE

	<b>TITULO</b>	<b>Pagina</b>
<b>1</b>	<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Antecedentes</b> <b>Metabolismo de calcio y fisiopatología del hiperparatiroidismo primario</b> <b>Hiperparatiroidismo primario y riesgo cardiovascular</b> <b>Hiperparatiroidismo primario y alteraciones metabólicas</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Planteamiento del problema</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>Justificación</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>Hipótesis de Investigación</b>	<b>17</b>
<b>7</b>	<b>Objetivos</b>	<b>17</b>
<b>8</b>	<b>Material y métodos</b>	<b>17</b>
<b>9</b>	Criterios de inclusión/exclusión/eliminación	18
<b>10</b>	Descripción de variables	19
<b>11</b>	Metodología	26
<b>17</b>	Factibilidad	27
<b>18</b>	Aspectos éticos	28
<b>19</b>	<b>Resultados</b>	<b>29</b>
<b>20</b>	<b>Discusión</b>	<b>39</b>
<b>21</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>43</b>
<b>22</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>44</b>
<b>23</b>	<b>Anexos</b>	<b>49</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es el tercer trastorno endocrinológico más frecuente, con una prevalencia de 1 a 4 por cada 1.000 personas y 21 por 1.000 en mujeres posmenopáusicas. Es la causa principal de hipercalcemia en pacientes ambulatorios y se ha relacionado a un riesgo cardiovascular elevado. Una de las dificultades para evaluar el riesgo cardiovascular en estos pacientes, radica en la elevada prevalencia de otros factores de riesgo como la diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión; además, la hipercalcemia y la elevación de la paratohormona por sí mismas aumentan el riesgo cardiovascular. Existen diferentes métodos para determinar riesgo cardiovascular; sin embargo la mayoría requieren dos años para valorar diferencias, por lo que se ha propuesto el uso de la vasodilatación mediada por flujo a corto plazo, la cual es una herramienta útil, sencilla y no invasiva que puede modificarse rápidamente después de una intervención.

**Objetivo:** el objetivo principal de este estudio fue evaluar la frecuencia de disfunción endotelial medida por vasodilatación mediada por flujo y disfunción diastólica en pacientes con HPTP de la Clínica de Metabolismo de Calcio del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI (HE CMNSXXI) antes y 6 meses después de la paratiroidectomía, así como describir la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes (variables de síndrome metabólico SM).

**Material y métodos:** Se realizó un estudio cuasi-experimental, prospectivo, comparativo, analítico. Se evaluaron la función diastólica y la función endotelial mediante la vasodilatación mediada por flujo usando un eco Doppler antes y 6 meses después de la paratiroidectomía. Se excluyeron pacientes con cirugía paratiroidea previa y pacientes ya conocidos con cardiopatías y/o en tratamiento por Cardiología.

**Análisis estadístico:** Los resultados fueron descritos con medidas de frecuencia (medianas) y de dispersión central (rangos intercuartílicos). Debido a que la población no se distribuyó de forma normal se compararon medianas con pruebas de Wilcoxon para variables cuantitativas y de McNemar para cualitativas. Se consideró  $p < 0.05$  como significativo.

**Resultados:** De octubre de 2014 a marzo de 2015 se contactó y pidió consentimiento informado a 30 pacientes con diagnóstico de HPTP con criterios para cirugía. 5 se rehusaron a participar en el estudio, 6 no fueron operados en el periodo del estudio y 4 no tuvieron estudios completos por lo que fueron eliminados. Se completaron un total de 15 pacientes con HPTP antes y 6 meses después de la paratirodectomía, 12 mujeres y 3 hombres, encontrándose que 73% de los pacientes se presentaron con litiasis, 27% con osteoporosis y 53% con SM. En cuanto a las variables de SM los pacientes no presentaron cambios significativos antes y después de la cirugía, 73.3% pacientes presentaron disfunción diastólica antes de la cirugía y posterior a la misma sólo un 60% ( $p=0.09$ ). Los diámetros braquiales preischemia antes de la cirugía mejoraron de 38 mm a 41 mm después de la cirugía ( $p= 0.258$ ) y los diámetros braquiales postischemia mejoraron de 41 mm antes de la cirugía a 46 mm después de la cirugía ( $p=0.020$ ). Así mismo, los diámetros braquiales antes de la cirugía preischemia vs. postischemia aumentaron de 38 mm a 41 mm ( $p=0.571$ ) y los diámetros braquiales preischemia vs. postischemia después de la cirugía mejoraron de 41 a 46 mm ( $p=0.005$ ), por lo cual se concluyó la presencia de disfunción endotelial preoperatoria en un 73.3% vs. un 46.7% postoperatoria ( $p= 0.219$ ). Finalmente el resultado más significativo fue el cambio en el delta del diámetro braquial pre y postischemia: antes de la cirugía los pacientes tuvieron un delta de solamente 1 milímetro (rango intercuartílico, RI de -2 a 4) e inclusive algunos pacientes presentaron valores negativos en relación a vasoconstricción. Después de la cirugía, el delta subió a una mediana de 4 mm (RI de 1 a 7) y la mayoría de los pacientes tuvieron dilatación.

**Conclusiones:** Existe una menor disfunción endotelial medida por vasodilatación en los pacientes postoperados por HPTP a los 6 meses de la cirugía, así como tendencia a la mejoría en la disfunción diastólica en el mismo periodo. El estudio ecocardiográfico puede ser de utilidad en la evaluación preoperatoria del HPTP y podría considerarse un estudio útil en pacientes con HPTP leve en los que se encuentra duda de la utilidad de la cirugía, especialmente cuando hay otros factores de riesgo cardiovascular.

1.- Datos del alumno	
Apellido Paterno	Magriña
Apellido Materno	Mercado
Nombre(s)	Roser Montserrat
Teléfono	5512283951
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Endocrinología
No de cuenta	303587130
2.- Datos del asesor	
Apellido Paterno	Ramírez
Apellido Materno	Rentería
Nombre	Claudia
	Almeida
	Gutiérrez
	Eduardo
	Ferreira
	Hermosillo
	Aldo
	Zubieta
	Mendoza
	Victoria
3.- Datos de la Tesis	
Título	Evaluación de la función endotelial por medio de la vasodilatación mediada por flujo y función diastólica, en pacientes con hiperparatiroidismo primario antes y 6 meses después de la paratiroidectomía.
No de páginas	57
Año	2016
NUMERO DE REGISTRO	R-2014-3101-218

## **ANTECEDENTES**

### **Metabolismo de calcio y fisiopatología del HPTP**

El calcio es un elemento indispensable para diversos procesos en el cuerpo humano, incluyendo la formación de hueso, metabolismo y funcionamiento celular. Su metabolismo está estrictamente regulado por diversos órganos y elementos. La absorción intestinal de calcio depende de la dieta, la hormona paratiroidea y la vitamina D; esta última se sintetiza en la piel y posteriormente se activa en el hígado y el riñón. Una vez que se absorbe se transporta en proteínas como la albúmina y se utiliza en las células. El hueso participa en la regulación del metabolismo de calcio, sirve como depósito del mismo y también como estructura protectora de los órganos. La eliminación del calcio residual se hace a través de la orina y de las heces y para que exista un equilibrio entre calcio absorbido y el eliminado.

La parathormona es un polipéptido que se sintetiza en las 4 glándulas paratiroides localizadas en la parte posterior de la tiroides. Su secreción normal es pulsátil, lo cual permite un metabolismo del calcio normal. Cuando una o más de estas glándulas presenta una secreción autónoma y continua de hormona paratiroidea, se presenta el hiperparatiroidismo primario. Esta secreción anormal se encuentra asociada a hiperplasia, adenomas o carcinomas paratiroides, por lo cual el tratamiento principal es la cirugía (paratiroidectomía). El hiperparatiroidismo primario se puede asociar a osteoporosis, litiasis, hipertensión y crisis hipercalcémicas. Debido a que no todos los pacientes presentan síntomas asociados al hiperparatiroidismo, se debe distinguir a los pacientes que tienen criterios para ser operados y los que solo deben continuar vigilancia.

Actualmente se estima que el hiperparatiroidismo primario es el tercer trastorno más frecuentemente diagnosticado endocrinológico, particularmente en las mujeres posmenopáusicas (1). Es la causa principal de la hipercalcemia en pacientes ambulatorios y su prevalencia se calcula en 1 a 4 por cada 1.000 personas en la población general y el 21 por 1.000 en las mujeres posmenopáusicas (2). Mientras tanto, la incidencia aproximada en EE.UU es de 15.7/100.000 personas / año (3).

## **Hiperparatiroidismo primario y riesgo cardiovascular**

El hiperparatiroidismo primario se ha asociado con un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (4,5).

La hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes asociados al hiperparatiroidismo primario. Cuando éste se acompaña por dislipidemia, intolerancia a la glucosa, y resistencia a la insulina, los cuales constituyen el síndrome metabólico, el riesgo pudiera ser aún mayor (6, 7, 8). Sin embargo, la relación entre las alteraciones bioquímicas en el hiperparatiroidismo primario y el riesgo de complicaciones cardiovasculares no ha sido completamente dilucidada.

La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular asociados a hiperparatiroidismo primario (HPTP) se han evaluado en estudios observacionales con pocos pacientes (9, 10). En uno de ellos, casos y controles con 136 pacientes, llevado a cabo en Italia por M. Procopio, M. Barale et al, se evaluó el riesgo cardiovascular de acuerdo a la escala de Framingham, en pacientes con hiperparatiroidismo primario en general y divididos en subgrupos: asintomáticos (con alto y bajo riesgo para daño a órgano blanco) de acuerdo al Tercer consenso internacional y sintomáticos (con enfermedad ósea o renal, o crisis hipercalcémica) contra pacientes controles sanos; observándose una prevalencia de riesgo cardiovascular intermedio- alto de 51.5% (IC 95% de 39.6 a 63.3,  $p < 0.02$ ) en pacientes con hiperparatiroidismo en general vs controles sanos, además de una prevalencia de síndrome metabólico de 20.6% (IC 95% 11-30.2%,  $p < 0.02$ ). Por subgrupos se observó un mayor riesgo cardiovascular de manera significativa en pacientes con hiperparatiroidismo sintomáticos (65%,  $p < 0.05$ ) y asintomáticos de riesgo alto para enfermedad a órgano blanco (58%,  $p < 0.05$ ). En cuanto a la incidencia del síndrome metabólico, esta fue mayor en los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático de bajo riesgo para enfermedad a órgano blanco (45%,  $p < 0.004$ ) vs pacientes controles, definiendo síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la NCEP ATP III además de utilizar el IMC como sustituto de la circunferencia de la cintura para definir obesidad visceral ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) (9)

En cuanto a la evaluación de otros factores de riesgo cardiovascular, en otro estudio casos y controles con 60 pacientes llevado a cabo por Pertrama y cols. se evaluó además de la frecuencia de la hipertensión arterial, la variación de la presión arterial por ritmo circadiano, así como el remodelado miocárdico y vascular en pacientes con

hiperparatiroidismo primario asintomáticos, esto último a través de la medición del grosor del septum interventricular, la pared posterior y los diámetros telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo, el índice de la masa del ventrículo izquierdo y el diámetro del atrio izquierdo; y en relación al remodelado vascular, a través del índice íntima-media carotídeo. Observándose una mayor prevalencia de hipertensión arterial además de niveles mayores de presión arterial por ritmo circadiano, mayor frecuencia de remodelado miocárdico y vascular; casi de la misma magnitud que pacientes con historia larga de hipertensión arterial esencial (10)

Actualmente el manejo quirúrgico de los pacientes con hiperparatiroidismo primario se determina de acuerdo a los criterios del Tercer consenso Internacional en donde se menciona que aquéllos sintomáticos deben tratarse con cirugía y aquéllos asintomáticos con calcio sérico mayor de 1 mg/dl por encima del límite superior del laboratorio que lo determina, ya que existe variación entre los límites de cada laboratorio; se considera como criterio también la depuración de creatinina <60 ml/min, osteoporosis o fractura por fragilidad y menos de 50 años de edad, sin tomar en cuenta manifestaciones tanto cardiovasculares o neurocognitivas en las cuales se pudiera tener impacto favorable posterior a la paratiroidectomía (11).

Respecto al riesgo cardiovascular, existen estudios con resultados contradictorios en los que se han demostrado efectos favorables posteriores a la paratiroidectomía y otros estudios en los que no se ha demostrado beneficio. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos por Walker y cols, se siguieron a 44 pacientes con criterios quirúrgicos de hiperparatiroidismo primario previo a la cirugía y posteriormente 2 años después. En este estudio se observó mejoría en cuanto a la compliance vascular carotídea. Sin embargo no se observaron cambios en los índices cardiacos como el índice de masa ventricular izquierda o de función diastólica como el tiempo de relajación isovolumétrica, mencionando que esto pudiera deberse a que se trató de pacientes con hiperparatiroidismo primario leve (12)

En pacientes con hiperparatiroidismo primario leve, también se ha evaluado la mejoría de la disfunción endotelial mediante la vasodilatación mediada por flujo. En un estudio llevado a cabo por Carelli y cols, se estudiaron 46 pacientes previos a la paratiroidectomía, y 6 y 12 meses después de la misma, observándose en un análisis preespecificado que 15 pacientes con disfunción endotelial (definida como <2.2%), 6

meses después de la paratiroidectomía presentaron una mejoría del 350% con una  $p < 0.04$ . La vasodilatación mediada por flujo se calculó con la fórmula (%):  $100 \times [\text{diámetro de la arteria braquial (en hiperemia pico-diámetro en reposo)} / \text{diámetro en reposo}]$ , y se definió como normal  $4.4 \pm 0.1\%$  y anormal aquellos con  $< 2.2\%$  (13)

En otros estudios con pacientes con hiperparatiroidismo primario más severo sí se ha observado mejoría en cuanto a regresión de la hipertrofia ventricular izquierda posterior a la paratiroidectomía, por ejemplo en un estudio llevado a cabo en Italia por Piovesan y cols. se observó que los pacientes con hiperparatiroidismo primario tanto hipertensos como no hipertensos, tenían un incremento en el índice de masa del ventrículo izquierdo, el cual se clasificó como hipertrofia ventricular izquierda. En estos pacientes, 12 meses después de la paratiroidectomía, se observó un decremento significativo en este parámetro (14). En otro estudio cuasiexperimental llevado a cabo en Austria por Stefenelli y cols., se siguieron a 69 pacientes con hiperparatiroidismo primario antes y 12 y 41 meses posteriores a la paratiroidectomía y se observó la regresión de la hipertrofia del septum interventricular así como del grosor de pared posterior, además de que no se detectó progresión de la esclerosis valvular, proponiéndose la paratiroidectomía como factor protector para la estenosis valvular (15)

Con esta evidencia, se ha sugerido considerar los factores de riesgo cardiovascular como criterios quirúrgicos para pacientes con hiperparatiroidismo primario leves o asintomáticos.

Además del uso de ecocardiografía convencional, también son de utilidad el Doppler tisular y la ecocardiografía de deformación para detectar involucro subclínico de disfunción miocárdica tanto diastólica como sistólica del ventrículo izquierdo mostrando en un estudio reciente casos y controles por Ozdemir y cols. En este estudio que incluyó a 60 pacientes, se evidenció que aquellos pacientes con hiperparatiroidismo primario tenían una menor velocidad sistólica pico mitral, menor velocidad pico miocárdica diastólica temprana, menor ratio de velocidad diastólica temprana/tardía (ratio e/a), menor tasa de sistólica de deformación y un mayor índice de performance miocárdico en comparación con pacientes controles(16).

En teoría, este mayor riesgo cardiovascular está relacionado con el aumento de la concentración de PTH y la hipercalcemia, con un mayor aumento en el calcio

intracelular el cual aumenta el AMP cíclico en el endotelio vascular induciendo con ello aparente vasodilatación, siendo contrarrestado por un aumento en el eje renina-angiotensina-aldosterona, lo cual induce proliferación endotelial y de músculo cardiaco y calcificación a nivel valvular y miocárdico. Así mismo el aumento del calcio intracelular conlleva a una disminución en la captación de glucosa y con ello resistencia a la insulina (17).

Este mayor riesgo cardiovascular, a su vez conlleva a un mayor riesgo de mortalidad en este tipo de pacientes, el cual ha sido demostrado desde estudios en 1998 por Hedback y Odén en Suiza, en donde se observó un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (incluyendo las malignas) y específicamente, en cuanto a causas cardiovasculares con 1.71 veces más riesgo de muerte en hombres y 1.85 en mujeres con un IC 95% de 1.34-2.15. (18)

Este mayor riesgo de mortalidad en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve quedó demostrado en el primer estudio poblacional retrospectivo por Ning Yu y cols (estudio PEARS) en Reino Unido, observándose un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas incluyendo las cardiovasculares y malignas, con una tasa estandarizada de 2.62 (IC 95% de 2.30 a 2.86) y un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular de 2.68 veces más (IC 95% de 2.34 a 3.05). Así como mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, falla renal, enfermedades psiquiátricas, hipertensión, fracturas, cáncer, diabetes, glaucoma y enfermedad de Parkinson (19)

### **Hiperparatiroidismo primario y alteraciones metabólicas**

Además, se ha observado que asociado a las concentraciones elevadas de PTH, los pacientes con hiperparatiroidismo primario que tienen concentraciones bajas de vitamina D, tienen mayores concentraciones de glucosa en ayunas y mayores niveles de HbA1c; es decir, presentan mayor resistencia a la insulina, así como una mayor cifra de presión arterial que en conjunto conllevan un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (20, 21, 22, 23). De hecho, en un metaanálisis llevado a cabo por Wang L y cols. se observó que los riesgos relativos agrupados para mortalidad por enfermedad cardiovascular y accidentes cerebrovasculares fueron mayores en los sujetos con concentraciones bajas de 25-OH vitamina D (24).

Se ha visto que la vitamina D normalmente inhibe la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares a través de receptores de vitamina D en estas células. Sin embargo, la eliminación de esta inhibición secundaria a la deficiencia de vitamina D sería el mecanismo que lleva a la calcificación vascular y aterosclerosis. Otros mecanismos propuestos para los efectos cardiovasculares de la deficiencia de vitamina D son el aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el aumento de PTH y de los niveles de citocinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tisular alfa y de IL 6 (9)

Se han llevado a cabo estudios en pacientes con hiperparatiroidismo primario y deficiencia de vitamina D para valorar una posible mejoría del síndrome metabólico que presentan estos pacientes con la reposición aunado a la paratiroidectomía. Norenstedt S y cols. observaron que la reposición de vitamina D con 1600 UI de colecalciferol durante 12 meses en pacientes con hiperparatiroidismo primario versus placebo posterior a la paratiroidectomía no se correlacionaron con mejoría en cuanto a las concentraciones de glucosa, insulina, triglicéridos e índice HOMA, a excepción de las concentraciones de PTH las cuales sí disminuyeron en los pacientes que recibieron colecalciferol. La presión sanguínea arterial fue monitorizada antes de la paratiroidectomía y posterior a 1 año de la administración de vitamina D y se correlacionó con los niveles séricos de PTH, insulina y triglicéridos; sin embargo, sin presentar mejoría posterior a la administración de colecalciferol (25).

Por otra parte, se ha observado que la deficiencia de vitamina D es más común en pacientes con hiperparatiroidismo primario en comparación con la población general y, a menudo se asocia con una forma agravada de la enfermedad. La mayor incidencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con hiperparatiroidismo primario puede ser debido a la deficiencia de vitamina D coexistente, a la conversión de 25 (OH) D a 1,25 (OH) 2D por la hormona paratiroidea y, posiblemente, el catabolismo acelerado de 25 (OH) D por 1, 25 2D (OH). A nivel óseo, la histomorfometría ha mostrado que los niveles bajos de 25 (OH) D en pacientes con hiperparatiroidismo primario se asocian con mayores concentraciones de PTH y mayores efectos catabólicos en el hueso cortical. Además, de un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia postoperatoria, síndrome del hueso hambriento y elevación persistente posoperatoria de PTH sérica (26, 27, 28, 29): por tanto considerando que la PTH elevada se

considera como un factor de riesgo cardiovascular independiente, la deficiencia de vitamina D asociada a PTH elevada puede representar un cuadro de riesgo aun después de la paratiroidectomía.

Anteriormente era un tema controversial el indicar sustitución con vitamina D previo a la paratiroidectomía por un mayor riesgo teórico de hipercalcemia, sin embargo de acuerdo a estudios recientes, entre ellos un metanálisis por Shah V y cols. se demostró que no existe mayor riesgo de hipercalcemia, las concentraciones de calcio urinario y fósforo sérico posterior al reemplazo de vitamina D se mantienen sin cambios y disminución de las concentraciones de PTH de 35 pmol/l y de fosfatasa alcalina como factores de riesgo para desarrollo de hueso hambriento (30)

En relación a la asociación de diabetes mellitus e hiperparatiroidismo primario se ha observado una prevalencia del 8%, y de hiperparatiroidismo primario en pacientes diabéticos del 1%. El hiperparatiroidismo primario y la diabetes mellitus se presentan juntos dentro de 1 año en un 40%, por ello la importancia de realizar screening anualmente y preoperatoriamente. En cuanto a intolerancia a carbohidratos esta se reporta en 40% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Se ha propuesto dentro de su fisiopatogenia el aumento de calcio libre intracelular que lleva a un decremento en la captación de glucosa mediada por insulina (31).

El efecto de la paratiroidectomía sobre el metabolismo de los carbohidratos ha sido reportada con resultados controversiales y la mayoría de los estudios son retrospectivos y a corto plazo. En estos estudios se observó mejoría en el control de la diabetes mellitus o intolerancia a carbohidratos con reducción en la dosis diaria de hipoglucemiantes y/o insulina, pero sólo en algunos estudios se ha reportado remisión completa (31, 32, 33).

Existe una alta prevalencia de síndrome metabólico en la población adulta. En Estados Unidos, datos transversales desde 1990-2010 mostraron una prevalencia de 25.5% en pacientes adultos, explicado por un aumento en la prevalencia de hiperglucemia y obesidad abdominal. En Europa, el estudio DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) mostró una prevalencia de 41% en hombres y 38% en mujeres de 47-71 años. En Asia, los países del Consejo Cooperativo del Golfo (Kuwait, Oman, Qatar, Bahrain y Arabia Saudita) mostraron una mayor prevalencia que la reportada en Estados Unidos que

corresponde a 21-37% en hombres y 32-43% en mujeres. En Corea, la KNHANES de 1998 a 2008 demostró una prevalencia del 25% de adultos mayores de 20 años usando los criterios del NCEP. En China, se reporta una prevalencia del 10% en hombres y 18% en mujeres siendo mayor en poblaciones urbanas (34)

En México de acuerdo a la ENSANAUT de 2006, se reportó una prevalencia de síndrome metabólico en adultos de 20 años y más, de acuerdo con el ATP III de 36.8%, de acuerdo a la AHA/NHLBI de 41.6% e IDF de 49.8%, respectivamente (35)

No existen estadísticas en cuanto a la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con hiperparatiroidismo primario en nuestro país. El único estudio en la actualidad fue el realizado en nuestra unidad, utilizando los criterios de la NCEP/ATP III en pacientes con hiperparatiroidismo primario de la Clínica del Metabolismo del Calcio y Hueso. Encontramos que la prevalencia de síndrome metabólico fue de 59%, siendo un 75% mujeres. Ya estratificado por grupos con y sin síndrome metabólico se encontró que los pacientes con síndrome metabólico tenían 83% obesidad central (vs 29% en el grupo sin síndrome metabólico), 58% fueron hipertensos (vs 12.5% en el grupo sin síndrome metabólico), 89% tenían hipertrigliceridemia (vs 38% en el grupo sin síndrome metabólico) y 78% tenían alteraciones en el metabolismo de carbohidratos (vs 33% en el grupo sin síndrome metabólico); todas estas diferencias tuvieron significancia estadística (36)

Es por ello la importancia de estudiar la relación de los pacientes con hiperparatiroidismo primario y síndrome metabólico y en especial los factores de riesgo cardiovascular; y cómo mejoran éstos posterior a la paratiroidectomía. Para que con ello, en un futuro se proponga a éstos como criterios quirúrgicos en pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomáticos o leves, además de indicar una evaluación sistemática cardiovascular en este tipo de pacientes, la cual no siempre se lleva a cabo hasta este momento.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

### **PREGUNTA PRINCIPAL**

- ¿Cuál es el cambio en la vasodilatación mediada por flujo y disfunción diastólica en pacientes con HPTP de la clínica de calcio del HE CMN SXXI antes y 6 meses después de la paratiroidectomía?

## **PREGUNTAS SECUNDARIAS**

- ¿Cuáles son los factores asociados al riesgo cardiovascular en los pacientes con HPTP de la clínica de calcio del HE CMN SXXI?
- ¿Existe un cambio en los niveles de vitamina D sérica en los pacientes con HPTP al comparar la medida basal y a los 6 meses posteriores a paratiroidectomía?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad cardiovascular ocupa los primeros lugares a nivel mundial de morbi-mortalidad. Los factores de riesgo son múltiples y entre ellos se encuentran los componentes del síndrome metabólico. Tanto la resistencia a la insulina como la deficiencia de vitamina D y el HPTP se han asociado de manera independiente a riesgo cardiovascular, sin embargo las asociaciones entre estas entidades aún se encuentran en estudio. Tampoco se ha determinado si la presencia del hiperparatiroidismo incrementa o sinergiza con estos factores de riesgo y si el tratamiento del hiperparatiroidismo mejora los parámetros metabólicos, en parte por la dificultad para diseñar estudios que permitan medir cambios en los factores de riesgo cardiovascular y la extensión que deben tener estos estudios para demostrar cambios en la mortalidad. En cuanto a valoración de riesgo cardiovascular en hiperparatiroidismo primario se ha evaluado en la mayor parte de los estudios a través del grosor íntima-media carotídeo, así como disfunción endotelial mediante NTproBNP y respuesta inducida por nitroglicerina; sin embargo, no hay muchos estudios que hayan usado la vasodilatación mediada por flujo.

## **JUSTIFICACIÓN**

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se atiende a más de 100 pacientes con HPTP y cada mes se evalúan aproximadamente 10 pacientes de primera vez. El Hospital provee un manejo multidisciplinario y costo-efectivo a estos pacientes, de manera que el tratamiento quirúrgico es curativo en la mayoría de los casos y pueden ser egresados eventualmente; sin embargo desconocemos si el riesgo cardiovascular mejora o si son pacientes que deberán continuar una vigilancia estrecha por cardiología posterior a estos eventos. En México se ha reportado una alta frecuencia de factores de riesgo

cardiovascular, los cuales podrían estar aún mas incrementados por la presencia de HPTP. Evaluar a nuestros pacientes antes y después de la cirugía con un método no invasivo que valore la función endotelial a corto plazo pudiera ser de utilidad en determinar el beneficio de la cirugía en estos pacientes y la necesidad de un manejo multidisciplinario que incluya al cardiólogo a largo plazo.

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

La frecuencia de disfunción endotelial (medida por medio de la vasodilatación mediada por flujo) y la disfunción diastólica en pacientes con HPTP de la clínica de calcio del HE CMN SXXI es menor 6 meses después de la paratiroidectomía

## **OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar la vasodilatación mediada por flujo y función diastólica en pacientes con HPTP de la clínica de calcio del HE CMN SXXI antes y 6 meses después de la paratiroidectomía
- Describir la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en HPTP.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Comparar las características de los componentes del síndrome metabólico en los pacientes con HPTP antes y 6 meses después de la paratiroidectomía.
- Comparar los componentes bioquímicos relacionados con el metabolismo de calcio en los pacientes con HPTP antes y 6 meses después de la paratiroidectomía.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

1. Diseño del estudio y justificación del mismo: cuasiexperimental (antes y después)

La investigación cuasiexperimental es aquella en la que existe una 'exposición', una 'respuesta' y una hipótesis para contrastar, pero no hay aleatorización de los sujetos a los grupos de tratamiento y control, o bien no existe grupo control propiamente dicho. El diseño más habitual de este tipo de investigación es el estudio antes-después (o pre-post) de un sólo grupo o con grupo de control no equivalente. Este tipo de diseño se basa en la medición y comparación de la

variable respuesta antes y después de la exposición del sujeto a la intervención experimental. Los diseños antes-después con un sólo grupo permiten al investigador manipular la exposición, pero no incluyen un grupo de comparación. Cada sujeto actúa como su propio control. Este diseño define la propuesta del estudio. A pesar de sus limitantes, el diseño es adecuado para nuestra población puesto que el seguimiento a largo plazo de estos pacientes para evaluar la evolución o secuelas del riesgo cardiovascular ya que estos pacientes deben ser enviados a 2º o primer nivel una vez que han sido operados y se ha corroborado remisión, máximo un año después de la cirugía de acuerdo a los criterios de contrarreferencia del hospital.

2. Tipo de muestreo: secuencial no probabilístico hasta cumplir cuota de pacientes
3. Población y lugar de estudio: Casos consecutivos de pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico clínico y bioquímico de HPTP, que pertenezcan a la Clínica de Calcio del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes hombres o mujeres mayores de 16 años.
- Pertenecientes a la clínica de calcio del Hospital de Especialidades de CMN siglo XXI que tengan diagnóstico clínico y bioquímico de HPTP y sean candidatos a cirugía.
- Que acepten participar en el estudio.

### **Criterios de exclusión:**

- Expediente clínico incompleto
- Pacientes que no acepten participar en el estudio
- Pacientes con cirugía paratiroidea previa.
- Pacientes con cardiopatías conocidas y/o tratadas previamente por cardiología

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes que retiren consentimiento informado
- Pacientes en los que no se puedan obtener datos de ultrasonido por dificultad técnica
- Pacientes en los que no se puedan recabar los datos completos

**DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala medición</b>	<b>Fuente de información</b>
Disfunción endotelial preoperatoria medido mediante la vasodilatación mediada por flujo	Cualitativa nominal dicotómica	Balance alterado entre la relajación y contracción del endotelio	Es el no aumento de >10%, del diámetro braquial, medido en milímetros posterior a la aplicación de 20-50 mmHg por arriba de TAS por 5 minutos y al minuto de la deflación del manguito medida antes de la paratiroidectomía	Si/No	estudio de cardiología
Disfunción endotelial postoperatoria medido mediante la vasodilatación mediada por flujo	Cualitativa nominal dicotómica	Balance alterado entre la relajación y contracción del endotelio	Es el no aumento de >10%, del diámetro braquial, medido en milímetros	Si/No	estudio de cardiología

			posterior a la aplicación de 20-50 mmHg por arriba de TAS por 5 minutos y al minuto de la deflación del manguito medida después de la paratiroidectomía		
Disfunción diastólica antes de la paratiroidectomía	Cualitativa nominal dicotómica	Es la alteración del conjunto de las mediciones de presión de llenado en el ventrículo izquierdo.	Es la alteración del conjunto de las mediciones de presión de llenado en el ventrículo izquierdo evaluadas por ecocardiografía doppler pulsado en el tracto de entrada ventricular	Si/No	estudio de cardiología
Disfunción diastólica después de la paratiroidectomía	Cualitativa nominal dicotómica	Es la alteración del conjunto de las mediciones de presión de llenado en el ventrículo izquierdo.	Es la alteración del conjunto de las mediciones de presión de llenado en el ventrículo izquierdo evaluadas por ecocardiografía doppler pulsado en el tracto de	Si/No	estudio de cardiología

			entrada ventricular		
Edad	Cuantitativa a discreta	Tiempo que ha vivido una persona desde su fecha de nacimiento.	Edad consignada en el expediente u hoja de datos al momento del diagnostico	Años	Reportada en el expediente u hoja de datos
Género	Cualitativa nominal Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Género consignado en hoja de datos o expediente clínico.	M o F	Reportada en el expediente u hoja de datos
Diabetes mellitus	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstico previo de diabetes por hiperglucemia en ayuno o curva de glucosa	Diagnóstico de diabetes mellitus por los criterios de la American Diabetes Association	Si/No	Expediente clínico, notas previas a cirugía.
Hipertensión	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstico previo de hipertensión	Diagnóstico de hipertensión por los criterios descritos en la JNC	Si/No	Expediente clínico, notas previas a cirugía.
Dislipidemia	Cuantitativa a continua	Determinación de lípidos en ayuno por punción venosa	Cumple algún criterio de dislipidemia de acuerdo a los criterios de ATPIII	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico

IMC preoperatorio	Cuantitativa discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m <sup>2</sup> en el momento previo a la cirugía bariátrica	kg/m <sup>2</sup>	Expediente clínico
IMC postoperatorio	Cuantitativa discontinua	Peso para la talla reportada para el paciente	Peso para la talla en kg/m <sup>2</sup> en el momento previo a la cirugía bariátrica	kg/m <sup>2</sup>	Expediente clínico
Nivel de calcio preoperatorio máximo	Cuantitativa continua	Determinación de calcio por punción venosa	Determinación de calcio por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Nivel de calcio postoperatorio máximo	Cuantitativa continua	Determinación de calcio por punción venosa	Determinación de calcio por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Nivel de PTH preoperatorio máximo	Cuantitativa discreta	Determinación de PTH por punción venosa	Determinación de PTH por punción venosa	ng/ml	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Nivel de PTH postoperatorio máximo	Cuantitativa discreta	Determinación de PTH por punción venosa	Determinación de PTH por punción venosa	ng/ml	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Nivel mínimo de vitamina D	Cuantitativa discreta	Determinación de vitamina D	Determinación de vitamina D por	ng/ml	Reporte de laboratorio

preoperatoria		D por punción venosa	punción venosa		en expediente clínico
Nivel mínimo de vitamina D postoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de vitamina D por punción venosa	Determinación de vitamina D por punción venosa	ng/ml	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Glucemia preoperatoria	Cuantitativa discreta	Determinación de glucosa por punción venosa	Determinación de glucosa por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Glucemia postoperatoria	Cuantitativa discreta	Determinación de glucosa por punción venosa	Determinación de glucosa por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Colesterol total preoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de colesterol total por punción venosa	Determinación de colesterol total por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Colesterol total postoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de colesterol total por punción venosa	Determinación de colesterol total por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Colesterol HDL preoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de colesterol HDL	Determinación de colesterol HDL	mg/dl	Reporte de laboratorio

			colesterol HDL por punción venosa	por punción venosa		en expediente clínico
Colesterol HDL postoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de colesterol HDL por punción venosa	Determinación de colesterol HDL por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico	
Colesterol LDL preoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de colesterol HDL por punción venosa	Determinación de colesterol HDL por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico	
Colesterol LDL postoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de colesterol HDL por punción venosa	Determinación de colesterol HDL por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico	
Triglicéridos preoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de triglicéridos por punción venosa	Determinación de triglicéridos por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico	
Triglicéridos postoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de triglicéridos por punción venosa	Determinación de triglicéridos por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico	

Ácido úrico preoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de ácido úrico por punción venosa	Determinación de ácido úrico por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Ácido úrico postoperatorio	Cuantitativa discreta	Determinación de ácido úrico por punción venosa	Determinación de ácido úrico por punción venosa	mg/dl	Reporte de laboratorio en expediente clínico
Tiempo de evolución de DM	Cuantitativa discreta	Años con el diagnóstico de diabetes mellitus	Años con el diagnóstico de diabetes mellitus de acuerdo a los criterios de la ADA	Años	Reporte en expediente clínico
Tiempo de evolución de HAS	Cuantitativa discreta	Años con el diagnóstico de HAS	Años con el diagnóstico de HAS de acuerdo a los criterios de la JNC	Años	Reporte en expediente clínico
Tiempo de evolución de DLP	Cuantitativa discreta	Años con el diagnóstico de DLP	Años con el diagnóstico de DLP de acuerdo a los criterios de la ATP	Años	Reporte en expediente clínico
Tiempo de evolución de HPTP	Cuantitativa discreta	Años con el diagnóstico de HPTP	Años con el diagnóstico de HPTP	Años	Reporte en expediente clínico
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	Intoxicación crónica producida por	Consumo de tabaco >30 paquetes-año	si/no	Reporte en expediente clínico

		el abuso del tabaco			
--	--	---------------------	--	--	--

Universo de trabajo. Clínica de calcio del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Población blanco. Pacientes con nuevo ingreso con diagnóstico de HPTP de la clínica de Calcio del servicio de Endocrinología en el periodo de julio 2014 a diciembre 2014.

Población de estudio. Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, con diagnóstico de HPTP (casos nuevos que inicien su seguimiento en nuestro servicio con este diagnóstico).

## **METODOLOGÍA**

Se revisó la libreta de pacientes de la Clínica de calcio del servicio de endocrinología para la localización de los pacientes de primera vez con diagnóstico de HPTP. Solicitamos al archivo clínico los expedientes para su revisión y de aquellos que cumplieron los criterios de inclusión se tomó la información para el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexos).

Los pacientes seleccionados fueron invitados a participar en el estudio y se les dio a firmar el consentimiento informado en original (expediente) y copia (paciente) con testigos ajenos al protocolo.

Se les solicitó información general para el llenado de la hoja de captura, se les realizó la exploración física y se les tomaron los estudios de laboratorio faltantes.

Se les citó para la realización del ecocardiograma Doppler y ultrasonido braquial basal de acuerdo al procedimiento descrito en el anexo para este fin. El paciente continuó con su protocolo de estudio y tratamiento y una vez sometidos a cirugía, antes de ser dados de alta se les programó el estudio de ultrasonido de control a los 6 meses, además de sus citas a laboratorio y consultas habituales.

Con los datos obtenidos se llenó la hoja de recolección basal y en el seguimiento. Llenada la hoja de recolección, la información se vació en la base de datos para su análisis en STATA.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos. Las variables cualitativas se refirieron utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para establecer la normalidad en la distribución de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Shapiro Wilk . Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t o U de Mann-Whitney, según el caso. Se utilizó una  $p < 0.05$  para establecer significancia estadística. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17 y STATA versión 11.0.

### **Cálculo del tamaño de la muestra**

Se calculó el tamaño de la muestra utilizando la fórmula de diferencia de medias, con los estimadores reportados por Carrelli AL y cols (13), quienes reportaron en el grupo de pacientes con disfunción endotelial una dilatación basal de  $0.81 \pm 0.19$  comparado con  $3.18 \pm 0.79$  a los 6 meses. Tomando en cuenta que:

Alfa: 0.05

Beta: 0.80

m1: 0.81

sd1: 0.19

m2: 3.18

sd2: 0.79

Se estimó que se requieren 15 pacientes.

### **Factibilidad**

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con un registro hasta el momento más de 150 pacientes en la clínica de calcio, se

encuentran en espera de cirugía actualmente 25 pacientes y cada vez se agregan 3 a 5 pacientes nuevos con este diagnóstico.

Se cuenta con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para captar y valorar a los pacientes en la consulta del servicio de Endocrinología por métodos bioquímicos y de imagen que permiten llegar al diagnóstico de HPTP. El grupo de investigadores trabajó en conjunto con los endocrinólogos de la clínica de calcio para la evaluación de los pacientes candidatos. Los pacientes fueron capturados en consulta externa para la invitación a la lectura de consentimiento informado y posteriores citas para ecocardiograma y ultrasonido endotelial.

.

### **Aspectos éticos**

Se trató de un protocolo clínico que no implicó procedimientos con un riesgo mayor al esperado por el padecimiento. Debido a que el ultrasonido para el protocolo no es invasivo, no se esperó un riesgo significativo; sin embargo dado que se utilizó información del expediente clínico y se requirió del análisis de datos, a los pacientes se les solicitó su consentimiento y se les garantizó su seguridad y confidencialidad de acuerdo a los lineamientos nacionales e internacionales.

## RESULTADOS

Durante los meses de octubre de 2014 a marzo de 2015 se contactó y pidió consentimiento informado a 30 pacientes con diagnóstico de HPTP con criterios para cirugía. 5 se rehusaron a participar en el estudio, 6 no fueron operados en el periodo del estudio y 4 no tuvieron estudios completos por lo que fueron eliminados.

Se completó un total de 15 pacientes con estudios antes y después de la cirugía, 12 de ellos eran mujeres (80%) y 3 hombres (20%), la mediana de edad fue de 54 años (RI 47-70), 26.7% de ellos eran menores de 50 años de edad. La mediana de IMC fue de 26.6 kg/m<sup>2</sup> (RI 23.3-28.3). Solo 40% de los pacientes tuvieron peso normal, 53.3% con sobrepeso y 6.7% con obesidad grado I es decir con IMC entre 25.1 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> y entre 30 y 34.9 kg/m<sup>2</sup> respectivamente.

Dentro de las manifestaciones de HPTP, 73.3% tuvo litiasis y 26.7% tuvo osteoporosis. Además 20% se presentaron con depuración de creatinina <60 ml/min, y 1 paciente (7%) era portador de trasplante renal de donador vivo relacionado (esposa).

El 60% de los pacientes tuvo calcio mayor de 11.2 mg/dl y ninguno se presentó con crisis hipercalcémica (calcio mayor a 14 mg/dl). El 40% restante tuvo hipercalcemia leve (10.7-11.2 mg/dl). La mediana de la evolución de los síntomas de HPTP fue de 4 años (RI 1.5-9 años).

Entre los factores de riesgo cardiovascular se encontró que 73.3% eran hipertensos, 20% tenía diagnóstico de diabetes y 53.3% tenía alteración en el metabolismo de la glucosa (>100 mg/dl en ayuno y/o diabetes previamente diagnosticada), 13.3% con dislipidemia y 26.7% tuvo antecedente de tabaquismo. Solamente una paciente (mujer) presentó una cintura normal (<80 cm) y todos los demás tuvieron una cintura mayor a lo recomendado por sexo. El índice cintura-cadera en hombres fue de 1.01 (0.97-1.01) y en mujeres fue 0.89 (0.87-0.91). El índice cintura-estatura en hombres fue 61.5 (55.8-61.5) y en mujeres 59.4 (53.4-63.8). Todos los hombres tuvieron un índice cintura-estatura > 0.52, tomando como referencia los criterios de Ferreira-

Hermosillo y cols. para screening de síndrome metabólico (37). El 91.7% de las mujeres también tuvieron este índice elevado. Solamente una paciente no tenía ningún factor de riesgo adicional. Además, el 53.3% de los pacientes tenían criterios de SM.

Los resultados de las variables de metabolismo del calcio y vitamina D, así como de síndrome metabólico y del ecocardiograma se expresaron en medianas y rangos intercuartílicos (ver Tabla 1) observándose diferencias significativas en cuanto a las concentraciones de calcio, fósforo y PTH intacta al diagnóstico y posterior a la cirugía ( $p < 0.05$ ); sin embargo, a pesar de que se observa una mejoría en las concentraciones de vitamina D de 15.8 a 17.8 ng/dl, esto no fue estadísticamente significativo ( $p = 0.173$ ).

**TABLA 1 Comparación entre los resultados de los pacientes al diagnóstico y posterior a la paratiroidectomía.**

<i>Estudio</i>	<i>Rangos normales y unidades</i>	<i>Al diagnóstico Mediana (RIC)</i>	<i>Post quirúrgico Mediana (RIC)</i>	<i>P</i>
<b>Calcio</b>	8.4-10.2 mg/dl	11.4 (11.0-12.0)	9.1 (8.34-9.6)	0.001
<b>Fósforo</b>	2.7-4.5 md/dl	2.3 (2.0-2.7)	3.4 (3.0-3.6)	0.002
<b>PTH intacta</b>	10-65 pg/ml	162 (126.1-318.3)	20.4 (17.7-28.1)	0.001
<b>Vitamina D</b>	30-100 ng/dl	15.8 (8.8-18.0)	17.8 (12.9-18.8)	0.173
<b>Creatinina</b>	0.4-1.2 mg/dl	0.81 (0.75-1.06)	ND	
<b>Depuración creatinina</b>	70-140 ml/min	99.0 (72.0-113.7)	ND	
<b>Calcio urinario</b>	<250 mg/24hrs	252.0 (150.0-400.0)	ND	
<b>Glucosa</b>	65-99 mg/dl	103 (94-116)	95 (91-128)	0.691
<b>Ácido úrico</b>	2.4-7 mg/dl	5.9 (4.8-8.1)	5.3 (4.3-6.6)	0.109
<b>Colesterol total</b>	50-200 mg/dl	191 (146-209)	184 (161-204)	0.244
<b>Colesterol HDL</b>	35-65 mg/dl	49 (35-50)	50 (35-55)	0.720
<b>Colesterol LDL</b>	50-130 mg/dl	112 (66-130)	99 (85-111)	0.720

<b>Triglicéridos</b>	50-150 mg/dl	157 (123-196)	186 (122-249)	0.842
<b>Diámetro AP de AI</b>	27-38 mm en mujeres 30-40 en hombres (diámetro AP)	32 (31-33)	33 (32-36)	0.123
<b>AD (diámetro mayor)</b>	<53 mm	34 (31.5-36.5)	ND	
<b>VD</b>	25-41mm	26.0 (24.8-29)	ND	
<b>Raíz aórtica</b>	20-36 mm	29 (25.5-32.5)	ND	
<b>PSAP</b>	<35 mmHg	29 (25-31)	ND	
<b>VI (DD)</b>	42-58 mm en hombres 37.8-52.2 mm en mujeres	43 (41-48)	ND	
<b>VI (DS)</b>	25-39.8 mm en hombres 21.6-34.8 mm en mujeres	28(24-29)	ND	
<b>VI (PP)</b>	0.6-10 mm	10 (9-13)	ND	
<b>VI (FE)</b>	52-72% en hombres 54-74% en mujeres	64 (62-65)	ND	
<b>TAPSE</b>	>16 mm	23 (20-24)	ND	
<b>TRIVI</b>	54-98 mseg en 21-49 años 56-124 mseg en >50 años	95 (70-110)	105 (80-125)	0.162
<b>Onda e</b>	44-100 mm/s en 21-49 años 34-90 mm/s en >50 años	73 (59-77)	66 (59-74)	0.378
<b>Onda a</b>	20-60 mm/s en 21-49 años	79 (57-94)	75 (63-87),	0.593

	31-87 mm/s en >50 años			
<b>Ratio e/a</b>	0.7-3.1 en 21-49 años 0.5-1.7 en >50 años	0.92	0.83	>0.05
<b>TD</b>	139-219 mseg en 21-49 años 138-282 mseg en >50 años	165 (150-205)	185 (165-225)	0.190
<b>Porcentaje con disfunción diastólica</b>	NA	73.3	60	0.09
<b>Diámetro braquial preischemia</b>	NA (mm)	38 (36-43)	41 (37-48)	0.258
<b>Diámetro braquial postischemia</b>	<b>NA (mm)</b>	<b>41 (32-46)</b>	<b>46 (40-51)</b>	<b>0.020</b>
<b>% pacientes con disfunción endotelial</b>	NA	73.3%	46.7%	0.219

RIC: rangos intercuartílicos, PTH: hormona paratiroidea, colesterol HDL: colesterol de alta densidad, colesterol LDL: colesterol de baja densidad, AP: anteroposterior, AI: aurícula izquierda, AD: aurícula derecha, VD: ventrículo derecho, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar, VI: ventrículo izquierdo, DD: diámetro diastólico, DS: diámetro sistólico, PP: pared posterior, FE: fracción de eyección, TAPSE: excursión sistólica del plano anular de la tricúspide, TRIVI: tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo.

Con relación a las variables de SM se observó una mejoría en las concentraciones de glucosa, ácido úrico y colesterol total; sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ( $p > 0.05$ ).

En relación a las variables ecocardiográficas al momento del diagnóstico, los diámetros de la aurícula derecha AD tuvieron una mediana de 34 mm (RI 31.5-36.5), el diámetro basal del ventrículo derecho VD fue de 26 mm (RI 24.8-29), la raíz aórtica fue de 29 mm (RI 25.5-32.5), la presión sistólica de la arteria pulmonar PSAP 29 mmHg (RI 25-31), el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo VI (DD) de 43 mm (RI 41-48), el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo VI (DS) de 28 mm (RI 24-29), la pared posterior del ventrículo izquierdo VI (PP) de 10 mm (RI 9-13), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo FEVI de 64% (RI 62-65) y la excursión sistólica del anillo tricuspídeo TAPSE de 23 mm (RI 20-24). Estos valores se encuentran dentro de los parámetros normales, de acuerdo a las Recomendaciones de cuantificación de cámaras cardíacas por Ecocardiografía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (38), a excepción de 2 pacientes con dilatación auricular izquierda y 6 pacientes con septum y pared posterior >10 mm indicando hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo, todos previamente conocidos como hipertensos.

Como variables preoperatorias y posoperatorias se evaluaron peso e IMC con medianas de 60 kg (RI 56.7-72.5) vs. 58.1 kg (RI 56.8 a 78.8) y de 26.6 kg/m<sup>2</sup>(RI 23.3-28.3) vs. 25.8 kg/m<sup>2</sup> (RI 23.7-27.9) sin diferencias estadísticamente significativas (p=0.752 y p=0.60 respectivamente).

En cuanto a las variables ecocardiográficas antes y después de la cirugía se evaluaron el diámetro AP de la AI con una mediana de 32 mm vs 33 mm (p=0.123), el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo TRIVI con una mediana de 95 msec vs. 105 msec (p=0.162), onda e del VI de 73 mm/s vs. 66 mm/s (p=0.378), onda a del VI de 79 mm/s vs. 75 mm/s (p=0.593), el ratio a/e con una mediana de 0.83 vs. 0.82 (p>0.05), el tiempo de desaceleración del VI (TD) con una mediana de 165 msec vs. 185 msec (p>0.05), los diámetros braquiales preischemia con una mediana antes de la cirugía de 38 mm vs. 41 mm posterior a la cirugía (p= 0.258) y los diámetros postischemia de 41 mm vs. 46 mm (p=0.020) concluyendo la presencia de disfunción diastólica en 73.3% antes de la cirugía y posterior a la misma en 60% (p=0.09), además de un aumento significativamente estadístico de los diámetros

braquiales postisquemia antes y después de la cirugía. Además, no hubo diferencia estadísticamente significativa en los diámetros braquiales antes de la cirugía preisquemia vs. postisquemia ( $p=0.571$ ), pero sí en los diámetros braquiales pre y postisquemia después de la cirugía ( $p=0.005$ ) concluyendo la presencia de disfunción endotelial preoperatoria en un 73.3% vs. 46.7% después de la cirugía ( $p=0.219$ ). Ver figura 1.

Antes de la cirugía, tres pacientes tuvieron disminución del diámetro posterior a la isquemia y un paciente permaneció sin cambios. El resto tuvo aumento del diámetro braquial inicial como se observa en la figura 2. Posterior a la cirugía, 14 de 15 pacientes tuvieron aumento del diámetro braquial inicial posterior a la isquemia, ninguno presentó disminución del diámetro y un paciente permaneció sin cambios, como se observa en la figura 3.

En cuanto a la presencia de disfunción endotelial (si/no), la mayoría de los pacientes permanecieron en su categoría. Hubo tres pacientes sin disfunción endotelial que permanecieron igual en el postoperatorio y seis pacientes con disfunción endotelial que permanecieron con la misma.

En total 6 pacientes cambiaron de estatus, 5 de ellos cambiaron de presentar disfunción a no tenerla y solo 1 desarrolló disfunción después de la cirugía, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ( $p=0.569$ ).

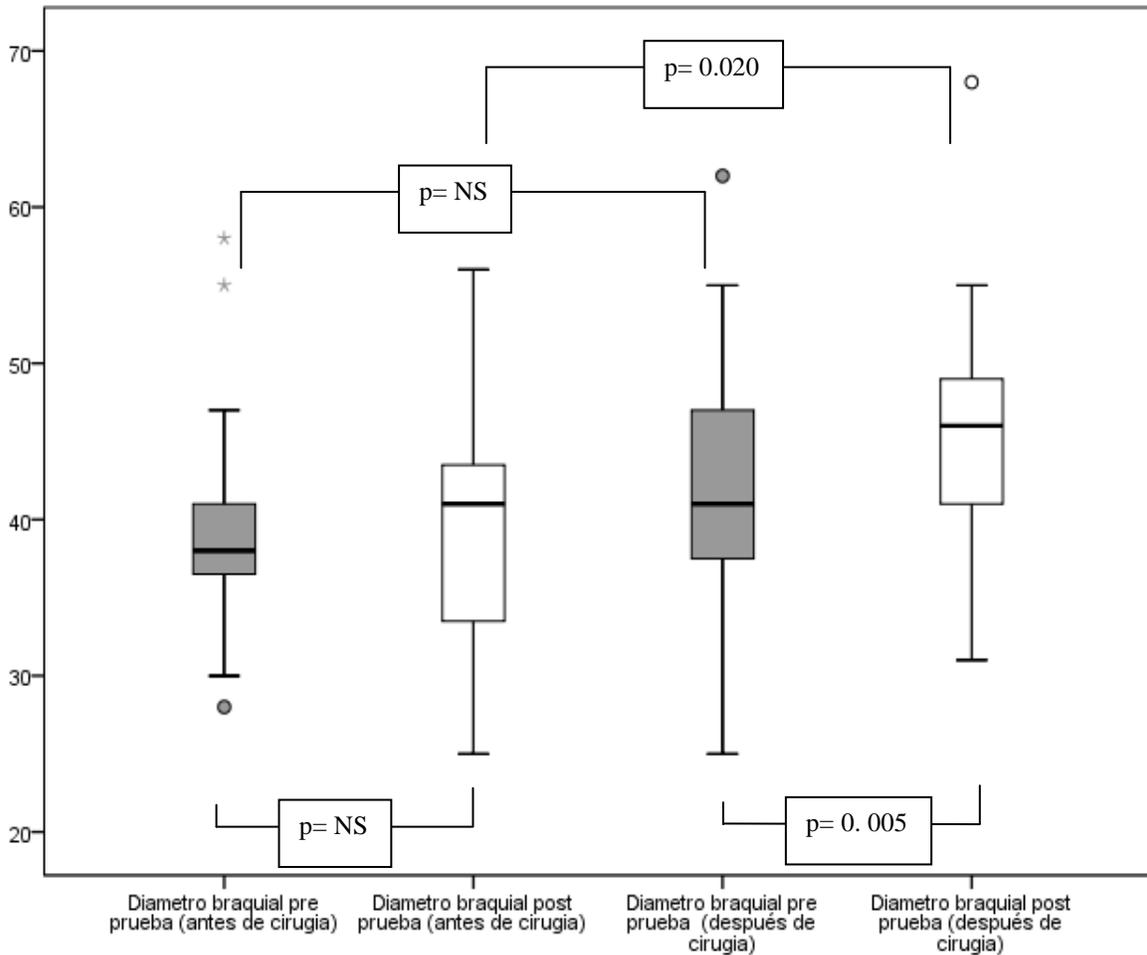
Finalmente, el resultado más significativo fue el cambio en el delta del diámetro braquial pre y postisquemia: antes de la cirugía los pacientes tuvieron un delta de solamente 1 milímetro (RI -2 a 4) e inclusive algunos pacientes presentaron valores negativos en relación a vasoconstricción; después de la cirugía el delta subió a una mediana de 4 mm (rango intercuartílico 1 a 7) y la mayoría de los pacientes tuvieron dilatación (Figura 4).

Debido a que no hubo cambios estadísticamente significativos de las variables metabólicas y antropométricas antes y después de la cirugía, se concluye que los

resultados a nivel ecocardiográfico y sobre todo en relación a la vasodilatación, no dependen de mejoría en el metabolismo.

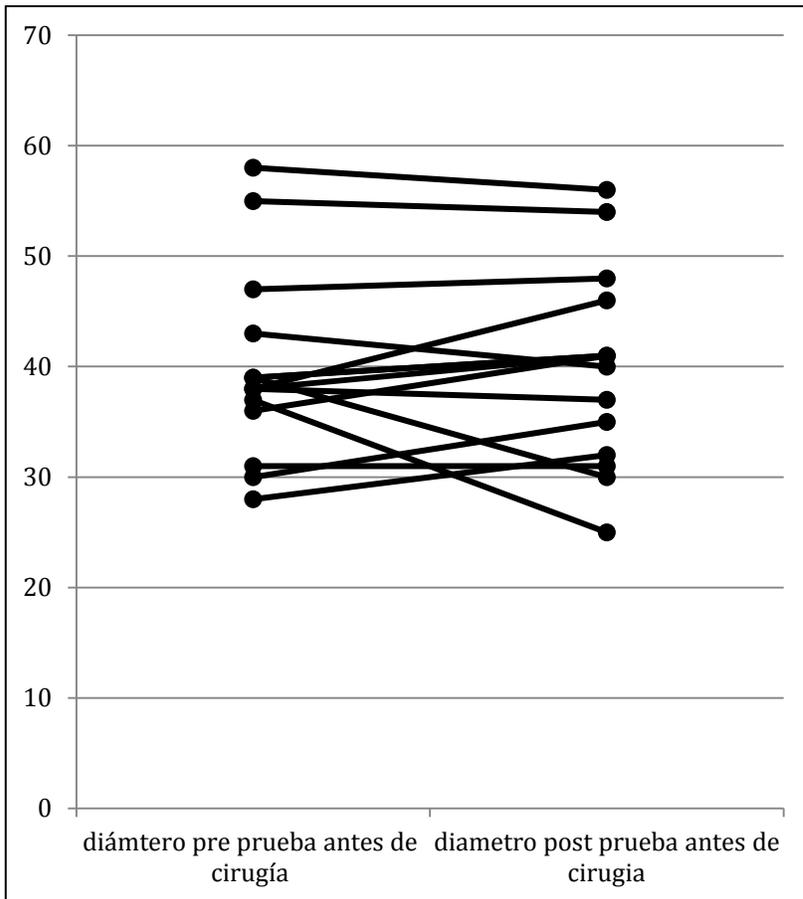
**FIGURA 1.**

**Comparación del cambio del diámetro de la arteria braquial durante la prueba de vasodilatación mediada por flujo en pacientes con hiperparatiroidismo primario antes y después de la paratiroidectomía.** Se observa que antes de la cirugía los diámetros braquiales preischemia tuvieron una mediana de 38 mm vs. 41 mm posterior a la cirugía ( $p= 0.258$ ) y los diámetros postischemia de 41 mm vs. 46 mm ( $p=0.020$ ). Así mismo, los diámetros braquiales antes de la cirugía preischemia vs. postischemia aumentaron de 38 a 41 mm ( $p=0.571$ ) y los diámetros braquiales pre y postischemia después de la cirugía aumentaron de 41 a 46 mm ( $p=0.005$ ).



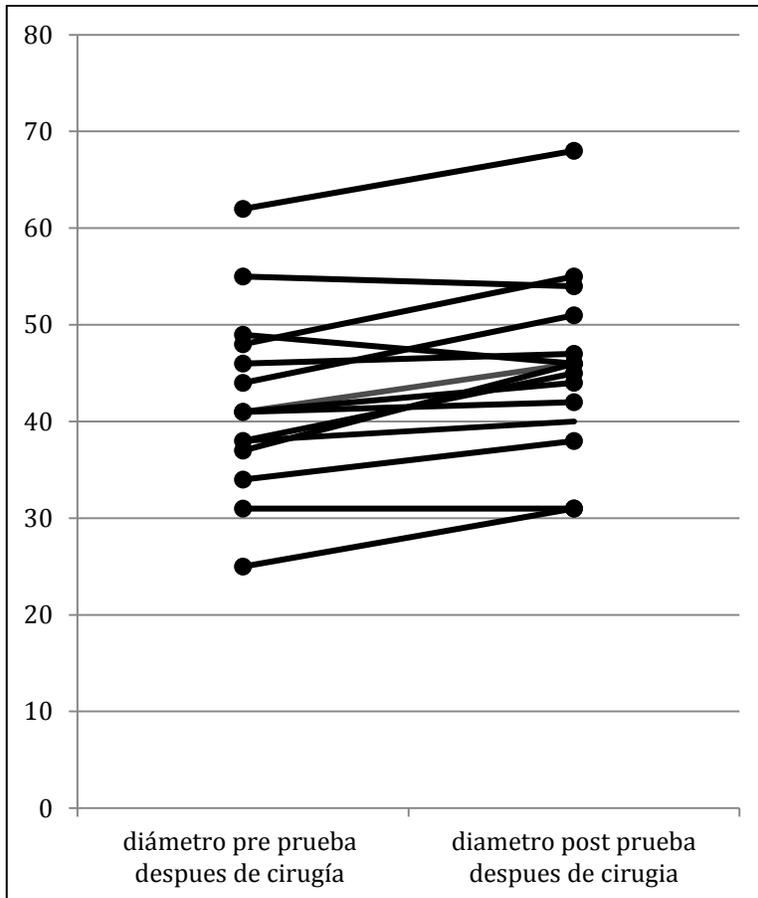
**FIGURA 2.**

**Resultados de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con hiperparatiroidismo primario antes de ser sometidos a paratiroidectomía.** Se observa que antes de la cirugía, 3 pacientes tuvieron disminución del diámetro braquial posterior a la isquemia y un paciente permaneció sin cambios. El resto tuvo aumento del diámetro braquial inicial.



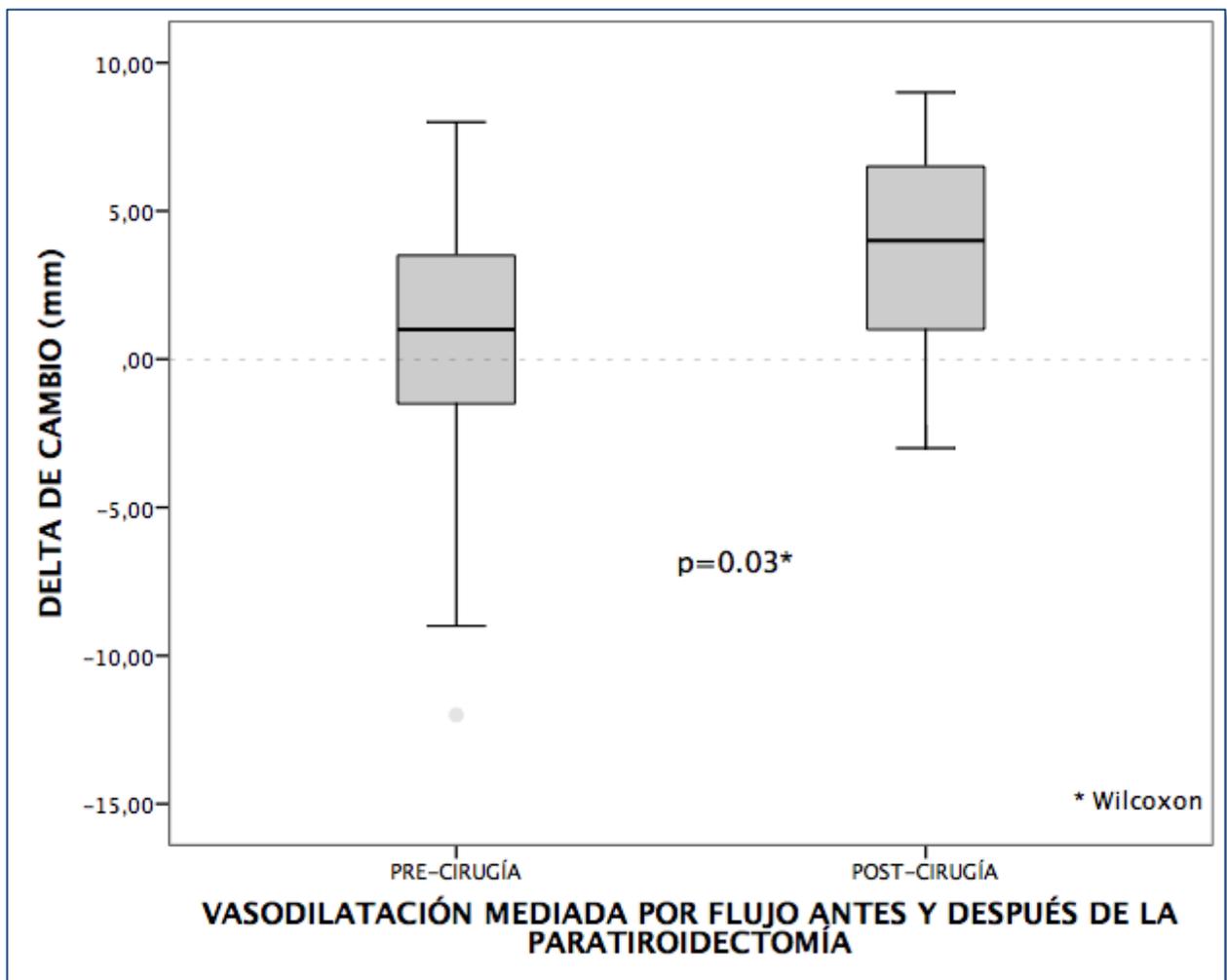
**FIGURA 3.**

**Resultados de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con hiperparatiroidismo primario seis meses después de ser sometidos a paratiroidectomía.** Se observa que posterior a la cirugía, 14 de 15 pacientes tuvieron aumento del diámetro braquial inicial posterior a la isquemia, ninguno presentó disminución del diámetro y un paciente permaneció sin cambios.



**FIGURA 4.**

**Comparacion de la delta de cambio del diámetro de la arteria braquial durante la prueba de vasodilatación mediada por flujo en pacientes con hiperparatiroidismo primario antes y después de la paratiroidectomía.** Se observa que antes de la cirugía los pacientes tuvieron un delta de solamente 1 milímetro (RI -2 a 4) e inclusive algunos pacientes presentaron valores negativos de vasoconstricción; después de la cirugía el delta subió a una mediana de 4 mm (rango intercuartílico 1 a 7) y la mayoría de los pacientes tuvieron dilatación.



## **DISCUSIÓN:**

El HPTP se ha considerado como un factor que incrementa la morbilidad cardiovascular. A pesar de las asociaciones encontradas con la hipercalcemia, vitamina D y los componentes del SM, aún no está determinado claramente el mecanismo por el cual el corazón sufre daño por esta enfermedad. Se cree que el endotelio es un órgano diana para la PTH, la cual puede estimular la proliferación de músculo liso y también de cardiomiocitos, además de contribuir a la aterogénesis por influencia directa sobre la calcificación vascular y remodelación (39,40). Así mismo, la deficiencia de vitamina D se ha propuesto como mecanismo fisiopatogénico debido a que promueve la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y la secreción de moléculas proinflamatorias (9)

Una de las dificultades para evaluar el riesgo cardiovascular en estos pacientes, radica en la latencia de factores de riesgo como la dislipidemia e hipertensión. Comparadas contra el hiperparatiroidismo, es relativamente corto el tiempo en el que se presenta y se corrige este factor y es difícil demostrar que la hipercalcemia o la PTH afectan la evolución de esta enfermedad. Al ser una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en personas mayores de 40 años, existe mayor posibilidad de encontrar comorbilidades que se relacionan con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, en estudios comparativos de pacientes con HPTP sin otras comorbilidades asociadas contra pacientes controles sanos se ha observado que la hipertensión es más prevalente en pacientes con HPTP asintomático.

La determinación de la vasodilatación mediada por flujo surge como una herramienta útil, que permite una evaluación sencilla y no invasiva en los pacientes al ser un parámetro que puede modificarse rápidamente después de una intervención. Éste método evalúa la función endotelial dependiente de óxido nítrico principalmente, es un predictor independiente de eventos cardiovasculares en sujetos sin enfermedad cardiovascular conocida y se asocia con la presencia de enfermedad de la arteria coronaria (46).

Los datos sobre la función endotelial en HPTP son contradictorios, por ejemplo en el estudio realizado por Baykan y cols. que incluyó 21 pacientes con HPTP y 27 sujetos controles sanos, encontraron un porcentaje de vasodilatación mediada por flujo menor en los pacientes con HPTP (41). De igual forma, Nilsson y cols. mostraron resultados similares (42). En contraste, Neunteufl y cols. no encontraron un porcentaje de disminución estadísticamente significativo de la vasodilatación mediada por flujo en este tipo de pacientes. Sin embargo, los pacientes que fumaban o tenían hipertensión o diabetes mellitus no fueron excluidos de su estudio (43).

Existen pocos estudios que evaluaron la disfunción endotelial posterior a la cirugía mediante este método (previo al año 2000 estudios reportan mejoría en cuanto a índice íntima-medio carotídeo, medición de NTproBNP y pletismografía, entre otros). Por ejemplo, en el estudio de Rundek y cols. se compararon a 44 pacientes con criterios quirúrgicos de HPTP previo a la cirugía y posteriormente al primer y segundo años, observándose mejoría en cuanto a la compliance vascular carotídea (mediante el índice íntima-medio y rigidez carotídea) hasta los 2 años. Sin embargo, no se observaron cambios en los índices cardiacos como el índice de masa ventricular izquierda o de función diastólica (12).

Uno de los estudios pioneros en cuanto al uso de la vasodilatación mediada por flujo es el de Kosch y cols. quienes demostraron una mejoría en este parámetro a los 6 meses después de la paratiroidectomía. Este estudio incluyó a 19 pacientes con HPTP excluyendo aquéllos con diabetes, hipertensión y enfermedad vascular conocida y los compararon contra 20 pacientes sanos antes y 6 meses después de la paratiroidectomía, encontrando una disfunción endotelial inicial de (4.7% vs. 18.2%) y posteriormente una mejoría a 16.7% en el grupo de casos. (44)

En nuestro estudio se aplicó la técnica de vasodilatación mediada por flujo en pacientes con HPTP y criterios quirúrgicos según el Cuarto Consenso Internacional del 2013 antes y 6 meses después de la cirugía así como parámetros de función diastólica. Los diámetros de la arteria braquial antes de la prueba y después de la prueba medidos antes de la cirugía no tuvieron una diferencia significativa, mientras

que después de la cirugía ya se detectaba una diferencia ( $p=0.005$ ). Además, se encontró que el diámetro braquial post prueba de vasodilatación realizada antes de la cirugía tuvo una diferencia significativa al ser comparada el diámetro braquial post prueba realizada después de la cirugía ( $p= 0.020$ ), estas diferencias indican que hubo una mejoría significativa en la función endotelial de estos pacientes. A pesar de esta mejoría, la mayoría de los pacientes no cambiaron de clasificación desde “con disfunción endotelial” a “sin disfunción endotelial” al tomar el criterio de vasodilatación  $>10\%$  posterior a la isquemia, tal vez a consecuencia de que son pocos los pacientes que fueron estudiados, del corto tiempo de evaluación y de la definición de disfunción endotelial diferente de lo reportado por otros autores quienes la definen como un porcentaje menor al 2.2 % mediante la fórmula de porcentaje de vasodilatación mediada por flujo= $(\text{diámetro en hiperemia}-\text{diámetro basal})/\text{diámetro basal} \times 100$  (45, 46)

Así mismo, hubo una tendencia a la mejoría en la presencia de disfunción diastólica; aunque no estadísticamente significativo. Cabe mencionar que en este parámetro pudiera influir el breve periodo de tiempo de estudio y que probablemente encontraríamos diferencias significativas al extender el periodo a 12 o 24 meses.

Es importante comentar que no se encontraron diferencias en los parámetros metabólicos de estos pacientes, por lo cual se puede asumir que las diferencias encontradas en la vasodilatación y función diastólica no son consecuencia de esto.

Finalmente, existen pocos datos sobre pacientes con HPTP leve. Debido a que muchos pacientes con HPTP leve son monitoreados sin cirugía por muchos años, es importante para entender el impacto del HPTP leve sobre la salud cardiovascular. Estudios previos como los de Walker y cols. han informado que los pacientes con HPTP leve tienen evidencia de aterosclerosis carotídea subclínica, pero sin aumento de la masa ventricular izquierda o disfunción diastólica, así como una mayor morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares (19).

Existe controversia en cuanto al beneficio de una cirugía en este tipo de pacientes; por ejemplo, en el estudio de Carelli y cols. se evaluó la disfunción endotelial mediante la vasodilatación mediada por flujo en 46 pacientes con HPTP leve antes y a los 6 y 12 meses después de la paratiroidectomía, observándose que los pacientes tuvieron un porcentaje de vasodilatación mediada por flujo normal de 4.63% de y que no cambió significativamente a los 6 y 12 meses después de la cirugía (4.38 y 5.07% con  $p > 0.05$ ); sin embargo, en un análisis preespecificado se observó que 15 pacientes con disfunción endotelial (definida como una vasodilatación mediada por flujo  $< 2.2\%$ ) presentaron una mejoría del 350% a los 6 meses después de la paratiroidectomía, con una  $p < 0.04$ . Esto permite inferir que en pacientes con HPTP leve la vasodilatación mediada por flujo es generalmente normal y permanece sin cambios después de la paratiroidectomía; sin embargo los pacientes presentaron aumento significativo de la TAD y del IMC posterior a la cirugía que pudiera haber sido la causa de no haber visto mejoría en la vasodilatación mediada por flujo posterior a la cirugía. Además de que se incluyeron pacientes con concentraciones de hipercalcemia relativamente bajas con una mediana de 10.6  $\pm$  0.1 mg/dl (45).

Otro estudio fue el de Tuna y cols. que evaluó la vasodilatación mediada por flujo y el grosor intima-media carotídeo en 53 pacientes con HPTP leve antes y después de la paratiroidectomía comparados con 46 controles sanos, y 35 de ellos operados contra 18 controles con HPTP leve no sometidos a cirugía. Observándose un porcentaje de vasodilatación mediada por flujo menor en el grupo de casos que de controles sanos (2.6% vs 14.8%) y un mayor índice íntima-medio carotídeo en el grupo de HPTP leve (0.69 mm vs 0.61mm), los cuales mejoraron en los pacientes sometidos a paratiroidectomía, inclusive llegando a parámetros similares a los controles sanos iniciales de 16% en cuanto a vasodilatación mediada por flujo y de 0.6 mm en cuanto al grosor intima-media carotídeo comparados contra 14.8% y 0.61 mm de los controles (46).

En nuestro estudio, 40% de nuestros pacientes tuvieron calcemias menores a 11.2 mg/dl y sólo un paciente no tuvo daño a órgano blanco, esto debido a que la mayoría son referidos de sus Hospitales Generales por osteoporosis o litiasis, por lo que

podiera ser de utilidad esta técnica ecocardiográfica en pacientes con HPTP leve para con ello decidir o no la intervención quirúrgica.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, que ya se ha mencionado en párrafos anteriores, una de ellas fue el número relativamente pequeño de pacientes, ya que la mayoría de los pacientes son dados de alta a sus Hospitales Generales una vez operados perdiendo el seguimiento de los mismos, además de tratarse de un Hospital de referencia nacional, donde muchos de los pacientes provienen de diferentes estados siendo difícil su traslado. Así mismo el tiempo de seguimiento fue relativamente corto, a 6 meses, pudiéndose mostrar diferencias por ejemplo en cuanto a disfunción diastólica a mayor tiempo. Además de que se tomó en cuenta el parámetro disfunción endotelial presente o ausente de acuerdo a si el diámetro de la arteria braquial dilataba más o menos del 10% de su diámetro basal.

En cuanto a las fortalezas de este estudio, nuestros pacientes funcionaron como sus propios controles, antes y después de la paratiroidectomía, además no existieron diferencias en cuanto a síndrome metabólico antes y después de la misma, por lo cual se puede atribuir dicha mejoría únicamente a la intervención quirúrgica y retiro de estímulo por PTH.

## **CONCLUSIONES**

En conclusión nuestro estudio indica que existe una menor disfunción endotelial medida por vasodilatación mediada por flujo en los pacientes pos operados por HPTP a los 6 meses de la cirugía. Además se observó una tendencia a la mejoría en la disfunción diastólica en el mismo periodo.

El estudio ecocardiográfico puede ser de utilidad en la evaluación preoperatoria del HPTP y pudiera considerarse como estudio adicional en pacientes con HPTP leve en los que se encuentra duda de la utilidad de la cirugía, especialmente cuando hay otros factores de riesgo cardiovascular y para una mejor estratificación de riesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melton L et al. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 2002; 17(2):12–17.
2. Adami S, Marcocci C, Gatti D, et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 2002; 18-23.
3. Wermers R, Khosla S, Atkinson E, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21(1):171-177.
4. Hedback G, Oden A. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med* 2002; 251:476–483
5. Nilsson I, Yin L, Lundgren E, et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe-nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (2): N68–N74.
6. Farahnak P, Larfars G, Sten-Linder M, Nilsson I, et al. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96: 2112–2118.
7. Walker M, Fleischer J, Di Tullio M, Homma S, Rundek T, Stein E, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95: 2172–2179.
8. Lundgren E, Ljunghall S, Akerstrom G, Hetta J, Mallmin H, Rastad J, et al. Case–control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 1998;124: 980–985.
9. M. Procopio, M. Barale et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different forms. *Endocrine* (2013) Nov 28. [Epub ahead of print]
10. L. Pertrama. M. Formicuccia, et al. Arterial Hypertension, Metabolic Syndrome and Subclinical Cardiovascular Organ Damage in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy: Preliminary Results. *Int J Endocrinol* 2012; 12: 1-10
11. J. Bilezikian, A. Khan, J. Potts. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335–339

12. Walker M, Rundek T, Homma S, DiTulio M, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 277–285
13. Carrelli A, Walker M, Di Tullio M, et al. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2013, 78 (2): 204-209.
14. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 321–328
15. Stefenelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac Abnormalities in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Implications for Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 106-112.
16. Ozdemir D, Kalkan Y, Bayram N, et al. Evaluation of left ventricle functions by tissue Doppler strain, and strain rate echocardiography in patients with primary hyperparathyroidism, *Endocrine*. 2014 Mar 28. [Epub ahead of print]
17. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R, et al. Primary hyperparathyroidism and heart disease- a review. *Eur H Jour* 2004; (25): 1776–1787
18. Hedback G, Odén A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism—an update. *Eur J Endocrinol* 1998; 28: 271-276
19. Ning Y, Donnan P, Flynn R, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patines. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol* 2010; 73: 30–34
20. Gagnon C, Lu Z, Magliano D, Dunstan D, Shaw J, Zimmet P, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metabol* 2012; 97: 1953–1961.
21. Gagnon C, Lu Z, Magliano D, Dunstan D, Shaw J, Zimmet P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011; 34: 1133–1138.
22. Burgaz A, Orsini N, Larsson S, Wolk A, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011; 29: 636–645.

23. Anderson J, May H, Horne B, Bair T, Hall N, Carlquist J, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106: 963–968.
24. Wang L, Song Y, Manson J et al. Circulating 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of cardiovascular Disease. A Meta-analysis of Prospective Studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5:819-829.
25. Norenstedt S, Pernow Y et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 795–804.
26. Moosgaard, B., Vestergaard P, Heickendorff L; et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 506–513.
27. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, et al. A very high incidence of low 25-hydroxyvitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 511–515.
28. Clements, M, Davies M., Hayes M; et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol* 1992, 37: 17–27.
29. Zierold, C., Mings J, DeLuca H. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. *Journal of Cell Biochem* 2003, 88: 234–237
30. Shah V, Shah C, Bhadada S, Sudhakar D, et al. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol* 2014; 80: 797–803
31. Taylor W, Khaleeli T. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 175–180.
32. Kautzky-Willer A, Pacini G et al. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 147–155.
33. Younis N, Khaleeli AA, Taylor WH. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy. *Clin Sci* 1998; 95: 2P.
34. Samson S, Garber A. Metabolic Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014; 43: 1–23

35. Rojas R, Aguilar-Salinas C, Jimenez-Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, Avila-Burgos L, et al. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010; 52 (1):S11-18.
36. Mendoza-Zubieta V, González-Villaseñor G, Vargas-Ortega G et al. High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with primary hyperparathyroidism. Nov 2014 [Epub ahead of print]
37. Ferreira-Hermosillo A, Ramírez-Rentería C. Utility of the waist-to-height ratio, waist circumference and body mass index in the screening of metabolic syndrome in adult patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metabol Syndr* 2014, 6:32-36.
38. Lang R et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39
39. Saleh F, Schirmer H., Sundsfjord J, et al. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003, 24, 2054–2060.
40. Rashid G., Bernheim J., Green J, et al. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol. Renal Physiol* 2007, 292: 1215–1218
41. Baykan M., Erem C., Erdo T, et al. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Circ Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 323–328.
42. Nilsson I, Aberg J, Rastad J, et al. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery* 1999, 126: 1049–1055.
43. Neunteufl T., Katzenschlager R., Abela C., et al. Impairment of endothelium-independent vasodilatation in patients with hypercalcemia. *Cardiovasc Res* 1998, 40: 396–401
44. Kosch M, Hausberg M, et al. Impaired flow-mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 813–818
45. Carrelli L, Walker M, et al. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2013; 78: 204–209
46. Tuna M, Dogan B, et al. Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 2014 [Epub ahead of print]

47. National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry procedures manual. CDC, Jan 2007.
48. Agarwal G, Nanda G, Kappor A, et al. Cardiovascular dysfunction in symptomatic primary hyperparathyroidism and its reversal after curative parathyroidectomy: results of a prospective case control study. *Surgery* 2013; 154: 1394-1404.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 Hospital De Especialidades UMAB XXI-S  
 Servicio De Endocrinología  
**CLÍNICA DE CALCIO Y METABOLISMO ÓSEO**  
 Hoja De Recolección De Datos Básica



Hoja R: \_\_\_\_\_ Fecha de recolección inicial: \_\_\_\_\_

**DATOS GENERALES**

Nombre	<input type="text"/>	Sexo	Ma	Fe
Afilación	<input type="text"/>	Estado	<input type="text"/>	
Datos contactos	<input type="text"/>	P. Nacimiento	<input type="text"/>	

Antecedentes familiares de importancia (Incluyendo neoplasias endócrinas)

¶

Antecedentes personales de importancia (si está presente agregar tiempo de evolución)

Hipertensión → → → → → Osteoporosis/Osteopenia → → ¶  
 Hipertensión → → → → → Anemia  
 Diabetes/prediabetes → → → → → Hipotiroidismo  
 Hipertiroidismo → → → → → Tabaquismo  
 Consumo de alcohol  
 Otros antecedentes

¶

Medicamentos (actuales, agregar fármacos empleados para osteoporosis en el pasado)

¶

VITAMINA D (niveles) → - → Suplemento S/D - No D → Dosis → → Fecha de inicio (y/o fin)

**CLÍNICA**

Fecha de inicio de los síntomas: \_\_\_\_\_ Síntoma inicial: \_\_\_\_\_

Fecha de valoración inicial por un médico: \_\_\_\_\_ Fecha de diagnóstico HPP: \_\_\_\_\_

(Hallazgo incidental? -S/N)

Otros signos y síntomas

¶

¶

IMÁGENES/INICIALES PERTINENTES (Gammagrama, PGT, USG, MRI, Resonancia, Ecocardiograma, Rx, etc.)

Estudio (tipo y localización)	Fecha	Hallazgos	Lugar donde se realizó/ comentarlos
USG	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<del>Ecografía</del> paratiroides	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Densitometría	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Otros	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

¶

**TRATAMIENTO**

Quirúrgico → → Indicación de cirugía

Fecha	Orujano/Sitio de intervención	Hallazgos	Reporte de patología
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Otros tratamientos y motivo

¶

Exploración física	Calcio sérico máximo	Glucosa basal	Otros glicélicos
Peso	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Talla	Fósforo mínimo	Insulina	
IMC	Albumina	HbA1c	
Ortura	Proteínas	HbA1c duplicado	
Cadena	Calcio mínimo	Acúrfico	
TA	Calciumo	Colesterol total	
FC	Creatinina sérica	HDLc	
	Creatinina urinaria	LDLc	
	Mioglobina	Triglicéidos	
	Urea Creatinina		

## **Anexo 2. Carta de consentimiento informado**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**Título del proyecto: “EVALUACIÓN DE LA FUNCION ENDOTELIAL POR MEDIO DE LA VASODILATACION MEDIADA POR FLUJO, Y FUNCION DIASTOLICA EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ANTES Y 6 MESES DESPUES DE LA CIRUGIA”**

**Lugar y fecha:** \_\_\_\_\_

**Registro Comité Local de Investigación y Ética en Salud**

#### **Justificación y objetivo del estudio**

Las glándulas paratiroides son órganos muy pequeños que se encuentran en el cuello detrás de la glándula tiroidea. Usualmente tenemos 4 glándulas del tamaño de un grano de arroz y producen una sustancia (hormona) llamada paratohormona, conocida también como PTH cuya función es controlar la cantidad de calcio en nuestros huesos y en la sangre. El calcio es un elemento importante en nuestro cuerpo, por lo que las glándulas paratiroides son indispensables para nuestro buen funcionamiento. El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad en donde una o varias glándulas paratiroides, están funcionando en exceso, lo cual produce un aumento de calcio en la sangre y complicaciones como osteoporosis y piedras en los riñones; y ésta función excesiva suele ser causada por la presencia de uno o varios tumores, generalmente benignos, en las paratiroides, que cuando se detectan, deben ser retirados por medio de cirugía.

Cuando existe este exceso de calcio en la sangre se encuentra un mayor riesgo de tener enfermedades del corazón a largo plazo, esto se conoce como “riesgo cardiovascular”, por lo que es posible que las personas con hiperparatiroidismo puedan tener mayor riesgo que las personas sanas. Las personas que tienen hiperparatiroidismo pueden tener además otras condiciones que también contribuyen

el riesgo cardiovascular, entre ellas la obesidad, presión arterial alta, diabetes o glucosa elevada en sangre, colesterol alto, etc. Aún se desconoce si la relación del hiperparatiroidismo con estas condiciones potencia el riesgo de padecer alguna enfermedad cardíaca. Actualmente existen diferentes métodos que ayudan a saber si estos riesgos están presentes, aunque muchos de ellos son caros o peligrosos y no se deben realizar a todas las personas, sobre todo cuando no han tenido enfermedades cardíacas graves. El ultrasonido del corazón, conocido como ecocardiograma, es uno de los estudios que nos ayudan a evaluar la salud del corazón y que son sencillos de realizar, no es doloroso, el paciente no debe estar en ayuno, y se puede realizar prácticamente en cualquier lugar. Por esta razón, este estudio invita solamente a los pacientes con hiperparatiroidismo para evaluar algunas de las funciones más importantes del corazón.

El objetivo de este estudio es analizar si los pacientes con hiperparatiroidismo tienen cambios en algunos de los factores de riesgo cardíaco antes y después de la cirugía de extirpación de glándulas paratiroides. Esto se hace por medio de un ecocardiograma (ultrasonido de corazón). Este estudio permite evaluar la forma, tamaño, función, fuerza del corazón, movimiento y grosor de sus paredes así como el funcionamiento de sus válvulas. También se evalúan las características de la arteria humeral, ubicada en los brazos, para lo cual se requiere que el paciente esté en reposo, medir esta arteria antes y después de aplicarle presión al brazo durante 5 minutos con el brazalete del esfigmomanómetro (aparato para medir la presión arterial). Todas estas medidas nos permitirán evaluar cuál es el estado de salud de su sistema circulatorio. El estudio se realizará antes de la cirugía y seis meses después para comparar y determinar si hay cambios.

### **Procedimiento del protocolo**

Durante las evaluaciones en la consulta endocrinología, a usted se le hizo un diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y es posible que requiera cirugía. En este momento se le está entregando el consentimiento informado para que usted evalúe si desea participar o no desea. Si no desea participar, se dará por terminado el proceso de este protocolo, lo que significa que usted continuará con sus citas programadas de manera normal. Si usted acepta participar, se le dará una cita para acudir al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo

XXI, y se realizará el ecocardiograma previo a la cirugía y continuará con sus citas programadas normalmente. Cuando sea operado, antes de ser dado de alta, se le entregará una cita para que a los 6 meses de esta cirugía acuda a un segundo ecocardiograma, esto además de las citas que le sean programadas en el hospital de manera normal.

### **¿Cómo se realiza el ecocardiograma?**

Estudio: Se le solicitará retirarse la ropa de la mitad superior del cuerpo para que se coloque una bata y se le pedirá que se recueste sobre una camilla para hacer el estudio. Posteriormente se aplica un gel sobre el detector de señal del aparato (llamado transductor). Se coloca el transductor sobre el pecho del paciente, generalmente sobre el lado izquierdo del mismo. El cardiólogo moverá el transductor por el pecho del paciente para ir obteniendo diferentes imágenes. También se verá el calibre (diámetro) de la arteria humeral del brazo derecho o izquierdo, con el mismo aparato, se medirá al inicio y después de mantener inflado el brazalete del aparato para medir la presión arterial (esfigmomanómetro) durante 5 minutos. La prueba suele durar entre 15 y 30 minutos, aunque en ocasiones puede prolongarse.

El paciente: permanece recostado y lo más tranquilo posible, no necesita ningún tipo de preparación especial previa a la realización de la prueba ni acudir en ayuno, sin tomar sus medicamentos para control de la presión si es que los tiene indicados. El ecocardiograma no es doloroso (puede sentir una ligera presión por el transductor) ni produce ningún efecto secundario. Durante el estudio es posible que se escuche algún ruido que corresponda a la velocidad de la sangre dentro del corazón.

¿Qué se debe hacer después de la prueba?: usted podrá hacer vida normal e incorporarse a tus tareas laborales o domésticas diarias. Volverá a tomar los medicamentos que tiene indicados inmediatamente.

En caso de que usted lo permita, su participación en la investigación consistirá en AUTORIZAR a que el cardiólogo le realice el ecocardiograma antes y 6 meses después de la cirugía y que los resultados de los estudios que se le realicen puedan ser analizados. Usted deberá acudir el día y la hora en la que se le entregue la cita para este procedimiento. Es importante que usted sepa que la información personal y la identificación de su persona permanecerán confidenciales y solamente se le

asignará un número a sus datos con el que sabremos que corresponde a usted. Estos datos no serán transferidos a ninguna persona fuera de los investigadores y los resultados obtenidos no serán comercializados.

Como beneficio de este estudio usted recibirá una copia de los resultados del estudio y se le explicarán los hallazgos del mismo. En caso de que usted presente alguna alteración en el estudio de ecocardiografía, se le entregará un pase formal a cardiología para que usted sea evaluado y tratado por esa alteración, todo esto dentro del mismo hospital. Si no tiene alteraciones, usted seguirá su proceso normal previo a la cirugía y será citado 6 meses después a un nuevo estudio que será exactamente igual a este. A largo plazo se espera que este estudio ayude a planear un mejor manejo de los pacientes que presentan la misma enfermedad que usted.

No hay un riesgo para su salud al participar en este estudio, ya que el ecocardiograma no alterará nada en su cuerpo ni le generará ninguna complicación. Tampoco se le están solicitando análisis o procedimientos extras a los que ya se le han programado para el tratamiento del hiperparatiroidismo por el cual está usted siendo tratado. En caso de que usted no sea candidato a cirugía por alguna indicación médica o que usted la rehúse, los resultados obtenidos serán destruidos y sus datos no serán analizados. De igual manera, si usted decide retirar su consentimiento para participar durante el tiempo del estudio o usted no puede completar su evaluación por cualquier causa durante el tiempo establecido, los resultados que se obtengan no serán empleados.

Su participación en este estudio sería totalmente voluntaria y gratuita. Usted tiene derecho a negarse a participar en el estudio o retirar su consentimiento durante el proceso, **sin que ello afecte la atención médica que recibe en el Instituto.**

#### Información y requerimientos adicionales

Es importante que informe a su médico las condiciones médicas y medicamentos que utiliza, esto incluye medicamentos indicado por un médico, medicamentos de venta libre y vitaminas o complementos.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podré dirigirme a:

Dra. Montserrat Magriña (encargada de la planeación del estudio) Tel 556276900 ext 21551 y 21553, O a los doctores: Dra. Victoria Mendoza Zubieta (investigador principal), Dra. Claudia Ramírez, Dr. Aldo Ferreira, en los mismos teléfonos, en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, IMSS con dirección Av. Cuauhtémoc #330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, México DF, CP 06720, dentro del horario de 8:00-14:00. También puede dirigir un correo a la Dra. Claudia Ramírez [clau.r2000@gmail.com](mailto:clau.r2000@gmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

Se me ha dado tiempo para leer este consentimiento informado en presencia de testigos y me han aclarado las dudas que tenía. Una vez comprendido lo anterior declaro que:

No autorizo que se realice el estudio.

Si autorizo que se realice el estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

Se entrega copia al paciente para su control y otra copia quedará en los documentos del protocolo de investigación.

### Anexo 3. Reporte de ecocardiograma

#### REPORTE DE ECOCARDIOGRAMA

Protocolo de Investigación: Evaluación de la función endotelial por medio de la vasodilatación mediada por flujo y función diastólica en pacientes con hiperparatiroidismo primario antes y 6 meses después de la paratiroidectomía.

No. Registro: R-2014-3101-218

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

PACIENTE: \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_

#### ECOCARDIOGRAMA

VENTRÍCULO IZQUIERDO		OTRAS MEDICIONES	
DIÁMETRO DIASTÓLICO		RAÍZ AÓRTICA	
DIÁMETRO SISTÓLICO		AURÍCULA IZQUIERDA	
SEPTUM		AURÍCULA DERECHA	
PARED POSTERIOR		VENTRÍCULO DERECHO	
FEVI		PSAP	
GRADIENTES VALVULARES			
MITRAL	AORTICO	PULMONAR	TRICUSPÍDEO

#### VASODILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO

DIÁMETRO INICIAL \_\_\_\_\_ DIÁMETRO FINAL \_\_\_\_\_

CONCLUSIONES:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### **Anexo 4: Procedimiento para medidas antropométricas**

##### **Medición de Peso:**

El peso se midió con una báscula modelo M45610 con capacidad de 300kg y división de 100g. Se colocó la bascula, previamente calibrada, sobre una superficie plana y firme. Se solicitó al sujeto retirar ropa excedente así como accesorios de gran peso. Se colocó al individuo en posición de pie, erigido, en el centro de la bascula con los talones juntos y las puntas de los pies ligeramente separadas, los brazos colgando a los lados del cuerpo con la palmas de las manos extendidas tocando suavemente el muslo y la vista al frente. Se registro el peso en Kg (47).

##### **Medición de Talla:**

La talla se midió con estadiómetro portátil marca SECA 206. Con el estadiómetro previamente instalado, se colocó al sujeto en posición de firmes sin zapatos, adornos en la cabeza que pudieron haber interferido con la medición. La cabeza, hombros, caderas y talones juntos se pegaron a la pared bajo la línea de la cinta del estadiómetro. Con la cabeza del sujeto en el plano de Frankfort, se realizó la medición mismo que se registro y anotó en centímetros (47).

##### **Medición de circunferencia abdominal:**

La cintura abdominal se midió con cinta métrica flexible de fibra óptica. Se localizó y señaló el borde lateral del hueso iliaco. Se marco con una X el punto de intersección de una línea horizontal sobre el punto más alto de la cresta iliaca derecho con la línea media axilar derecho. Se colocó la cinta métrica sobre este punto y se extendió alrededor de la cintura y se registró la medición en centímetros (47).

#### **Anexo 5. Procedimiento para medidas ecocardiográficas**

##### **Medición de vasodilatación mediada por flujo (técnica de Celermajer)**

Se fija el brazo dominante y se detecta la arteria braquial en la fosa antecubital midiendo su diámetro basal (preisquemia). Posteriormente se infla el manguito del esfigmomanómetro 20-50 mmHg por arriba de la tensión arterial sistólica y se espera 5

min. Se desinfla el manguito, se espera 1 min y se vuelve a registrar el diámetro de la luz arterial (postisquemia) (45, 46)

### **Medición de función sistólica y diastólica**

Se documentaron mediante eco 2D y Doppler los índices de función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo VI: dimensiones y volúmenes del VI (diámetro anteroposterior AP, diámetro diastólico DD, diámetro sistólico DS), fracción de eyección, así como mediante la medición del flujo diastólico trans-mitral por Doppler de onda pulsada se determinaron: velocidades máximas de onda temprana y tardía del patrón de flujo mitral (onda e y onda a) y su relación (e/a), tiempo de deceleración de la onda E; tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI); y un pico temprano de velocidad diastólica del anillo mitral (TAPSE) (48)