



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

**VITAMINA D Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES CON
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO**

TESIS QUE PRESENTA

JUAN RAÚL ÁVILA PÉREZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

ASESORES

MC GUADALUPE VARGAS ORTEGA.
MC BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

Ciudad de México, Febrero 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

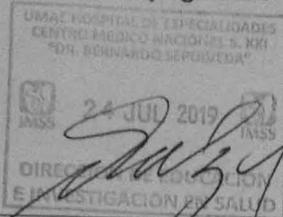
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

**"Vitamina D y riesgo cardiovascular en hombres con
Hipogonadismo hipogonadotrópico"**



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE AL DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Juan Carlos Anda Garay'.

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Guadalupe Vargas Ortega'.

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
ASESOR CLINICO
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Martes, 05 de marzo de 2019**

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **VITAMINA D Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-030

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

ATENTAMENTE

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

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Deli y March por ser un gran ejemplo en todo sentido. Por siempre apoyarme y creer en mí. A mi hermana, Lauri por su gran apoyo y ser una excelente roomie.

A Mireya, mi esposa, por ser mi compañera incondicional siendo mi gran apoyo durante estos 4 años.

A mis maestros por enseñarme la pasión por la Medicina Interna, el trato a los pacientes y el pensar más allá de una enfermedad.

A los amigos que encontré a lo largo de estos 4 años, por todas las experiencias y aprendizajes.

ÍNDICE

1. Resumen.....	6
2. Antecedentes.....	9
3. Planteamiento del problema.....	19
4. Justificación.....	20
5. Objetivos.....	20
6. Material y métodos.....	21
7. Criterios de selección.....	21
8. Variables de interés.....	22
9. Descripción del estudio.....	30
10. Análisis estadístico.....	30
11. Factibilidad.....	30
12. Aspectos éticos.....	31
13. Resultados.....	31
14. Discusión	35
15. Conclusiones.....	37
16. Bibliografía.....	38
17. Anexo.....	43

RESUMEN

“VITAMINA D Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO”.

Antecedentes. Desde el año 2008, en una cohorte del estudio NHANES III se demostró que los pacientes que tenían niveles de vitamina D inferiores a 17.8 ng/ml tuvieron riesgo de mortalidad de 26% mayor en comparación con los que tenían niveles superiores de niveles de vitamina D. Diversos estudios han demostrado la asociación de deficiencia de vitamina D con enfermedad arterial coronaria, infarto al miocardio, hipertrofia miocárdica, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial sistémica y aterosclerosis. Esto probablemente relacionado a la presencia de receptores de vitamina D a lo largo del sistema vascular, lo cual tiene un efecto directo sobre el gen del factor de crecimiento endotelial con efectos como inhibición de proliferación de células musculares, favorecer el efecto vasodilatador de óxido nítrico, prevención del depósito de calcio y formación de placas ateroscleróticas, entre otras. Fisiológicamente hay una relación inversa entre niveles de vitamina D y niveles de PTH. Es bien conocido que en casos de hiperparatiroidismo (ya sea primario o secundario) se incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Es por eso que otro probable mecanismo de daño en caso de deficiencia de vitamina D es, más bien, debido al incremento en los niveles de PTH, cuyos receptores también se encuentran expresados a nivel cardíaco y vascular 19. En un estudio de Pascale y colaboradores en 451 pacientes (Italia) encontraron una correlación directa de niveles de PTH con riesgo cardiovascular de acuerdo a la calculadora de Framingham, con el más alto riesgo cardiovascular en el grupo de PTH superior al percentil 75 (>49.5 pg/ml). En este estudio no encontraron una correlación entre deficiencia de vitamina D y riesgo cardiovascular.

Objetivo: Determinar las concentraciones de vitamina D en hombres con hipogonadismo hipogonadotrófico y su asociación con el riesgo cardiovascular.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo donde se evaluó el riesgo cardiovascular a través de las escalas (Framingham, Score, Globo risk) que evalúan este riesgo cardiovascular durante la última visita a la clínica de adenomas hipofisarios no funcionales. Se enfocó a la determinación del riesgo cardiovascular en los pacientes que

tienen indicación de reposición con testosterona y su ulterior administración con el fin de obtener información en este rubro e intentar el establecimiento de pautas que mejoraran la prevención de enfermedades cardiometabólicas de estos pacientes.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acordes a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizará la prueba de Wilcoxon.

Resultados: Se incluyeron un total de 45 pacientes en el estudio. La edad al momento del estudio fue de 52 ± 7.6 años. La duración del tratamiento con testosterona al momento de la encuesta reportó mediana de 22 (RIC, 8–60) meses, presentando concentración de testosterona con mediana de 512 (RIC, 322–729.3) ng/dL. El peso medio fue de 82.3 ± 12.6 kg y la talla de 1.69 ± 0.07 metros. La concentración media de colesterol fue de 189 ± 35.7 mg/dl; la concentración media de HDL, de 42.7 mg/dl; la concentración media de LDL, de 103.54 ± 27.04 mg/dl. La concentración de triglicéridos tuvo una mediana de 176 (RIC 138 – 216) mg/dl. De los pacientes con determinación de vitamina D posterior a inicio de tratamiento con testosterona el 42.5% (n= 17) tenía concentración menor a 20 ng/mL y el 57.5% (n= 23) presentó concentración mayor a 20 ng/mL. De estos dos grupos la concentración media fue de 22.6 ± 7.4 ng/ml.

Conclusión: En el presente estudio se determinó que el 42.5% de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico secundario a macroadenoma hipofisario no funcionante presentaban deficiencia de vitamina D, sin embargo no se logró demostrar una correlación con el riesgo cardiovascular determinado por escalas de riesgo ni con los principales determinantes, como lo son concentración de colesterol, triglicéridos, hipertensión arterial, obesidad.

ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de mortalidad, representando el 30% a nivel mundial, dentro de las cuales se encuentran en primer y segundo lugar el infarto agudo del miocardio y la enfermedad cerebrovascular, condicionando un incremento en los costos en el sistema de salud y siendo de mucho interés en trabajos de investigación para detectar factores de riesgo y de esta manera lograr una prevención primaria efectiva (1)

De acuerdo al reporte de NHANES, el 11.5% de adultos en Estados Unidos (28.1 millones) han sido diagnosticado con enfermedad cardíaca. En relación a la mortalidad, la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte (43.8%) en los Estados Unidos, seguido de la enfermedad vascular cerebral (16.8%), hipertensión arterial sistémica (9.4%), insuficiencia cardíaca (9%) y el grupo de otras enfermedades cardiovasculares con el 17.9% (2,3)

En relación a los costos en el sistema de salud, en el 2016 la AHA estimó que para el 2035 el 45.1% de la población tendrá algún tipo de enfermedad cardiovascular, lo cual se estima representará un costo total de 1.1 trillones de dólares para ese año. (4)

En cuanto a los factores de riesgo, se estima que el 47% de la población en Estados Unidos tiene al menos 1 de los 3 principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, los cuales son hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia y tabaquismo. (5)

De acuerdo a estadísticas en México, a la enfermedad cardiovascular se le atribuye 18.6% de las muertes. Al enlistar las causas más específicas, la diabetes mellitus ocupa este primer lugar con un 14.8% de las muertes registradas en 2014; seguido de las enfermedades isquémicas del corazón con 12.7%; y en tercer lugar, los tumores malignos que comprenden 12.1% del total de muertes. (6)

En la última Encuesta Nacional de Salud del 2016 se reporta una prevalencia de 9.4% de diabetes mellitus, el 28% con diagnóstico de hipercolesterolemia (sin embargo, solo el 44% había tenido mediciones previas de colesterol), así mismo, se reportó una prevalencia de 25.5% de hipertensión arterial sistémica, de los cuales el 40% desconocía padecerla. Por

último, para adultos de 20 años y más, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad es de 72.5%. (7)

Por mucho tiempo, el único rol reconocido de la vitamina D fue su acción sobre la regulación de la homeostasis de calcio y fósforo. Sin embargo, hace 30 años aproximadamente se comenzó a asociar a la deficiencia de vitamina D con enfermedades no esqueléticas y recientemente se ha visto un incremento en la asociación con múltiples enfermedades cardiovasculares, lo cual lo hace un tema interesante de impacto en la sociedad actual.

Vitamina D

La principal fuente de vitamina D en los humanos proviene de la exposición solar (80% aproximadamente), principalmente durante primavera, verano y otoño (entre 1000 a 1500 horas). Se produce de forma no enzimática en la piel tras la exposición a rayos UV y posteriormente metabolizada en hígado y riñón gracias al complejo enzimático de citocromo P450. Existen distintos factores que pueden interferir con la producción de vitamina D por medio de la piel, los cuales incluyen incremento en la pigmentación, la edad y la aplicación de protector solar, además del ángulo del sol dependiendo de la latitud, estación del año y temporalidad durante el día. Además de esto, otra fuente de vitamina D es la que proviene de la dieta (20% aproximadamente), principalmente en leche, pan, jugo de naranja, yogurt y quesos enriquecidos con vitamina D. A pesar de esto se ha documentado que la insuficiencia de vitamina D en población mundial excede el 50% y hasta un billón de personas tienen deficiencia de vitamina D. (8,9)

De acuerdo a las guías internacionales, se define la deficiencia de vitamina D como determinación de 25-hidroxivitamina D con concentraciones menores a 20 ng/ml (50 nmol/L) e insuficiencia de vitamina D como la determinación de 25 hidroxivitamina D entre 21 a 29 ng/ml (525-725 nmol/L). (8, 10)

En el grupo de pacientes de edades entre 19 a 50 años, la principal causa de deficiencia de vitamina D es la disminución de actividades al aire libre y la excesiva protección solar. Es por eso que se sugiere al menos 600 UI al día de vitamina D para mejorar sus efectos a nivel musculoesquelético; sin embargo, para mantener niveles por encima de 30 ng/ml es necesario de 1500 a 2000 UI al día de vitamina D. En pacientes mayores a 50 años, además

de la disminución de actividades al aire libre y la sobreprotección solar así como la disminución en el consumo de leche enriquecida con vitamina D; en estos pacientes la piel disminuye su capacidad para sintetizar vitamina D3.

Las principales consecuencias de la deficiencia de vitamina D son la disregulación en el metabolismo de calcio, fósforo y metabolismo óseo. En este caso disminuye la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal, lo que origina un incremento en los niveles de PTH. Esto a su vez origina la resorción ósea de calcio y un incremento en la excreción de fósforo a nivel renal, generando disminución en la densidad mineral ósea. (11)

Sin embargo, la vitamina D ejerce efectos genómicos, epigenómicos y no genómicos sobre prácticamente todas las células del organismo y ejerciendo una actividad moduladora en la producción de especies reactivas de oxígeno. Se han identificado receptores de vitamina D a nivel nuclear (VDRn), así como receptores a nivel de la membrana celular y en la región perinuclear (VDRm), mediante los cuales se explican los múltiples efectos. Los efectos genómicos de la vitamina D dependen de la interacción de la vitamina con el complejo del receptor nuclear de vitamina D con el Receptor-X-retinoide (VDR/RXR). A partir de esto pueden regular la expresión de distintos genes específicos. Los efectos no genómicos son ejercidos gracias a la activación de moléculas de señalización como lo son: fosfolipasa C, fosfolipasa A2, fosfatidilinositol 3- cinasa y p21ras; generación de segundos mensajeros como: Calcio, AMP cíclico, ácidos grasos y 3 fosfoinositidos como el fosfatidilinositol 3,4,5 trisfosfato; activación de proteínas cinasas A, src, proteína activada por mitógenos (MAP), proteína quinasa C (PKC) y calcio calmodulina cinasa II y finalmente la apertura de canales de calcio y cloro. (12 -15)

Además de los efectos ya mencionados se han descrito efectos 'no clásicos' de la vitamina D a partir de la interacción del receptor de vitamina D con otras proteínas y de esta forma ejercer un efecto de regulación en la transcripción génica, lo cual podría explicar el efecto modulador a nivel de la respuesta inmunológica, respuesta antiviral y la asociación con cáncer. Algunas de estas proteínas son cinasa I-kB, Stat1, RunX1, c jun, B-catenina. Muchos estudios han demostrado que la 1,25D regula a la baja la expresión de moléculas moduladoras inmunes como la interleucina (IL) -12, IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos 1, inhibidor del activador del plasminógeno 1 y angiotensinógeno (involucrado

en la inflamación asociada a la hipertensión) y microRNA-155 (un regulador negativo de la expresión del supresor de la señalización de citoquinas 1) mediante la inhibición de NF-B. (16)

Deficiencia de vitamina D y riesgo cardiovascular

Desde el año 2008, en una cohorte del estudio NHANES III se demostró que los pacientes que tenían niveles de vitamina D inferiores a 17.8 ng/ml tuvieron riesgo de mortalidad de 26% mayor en comparación con los que tenían niveles superiores de niveles de vitamina D. Diversos estudios han demostrado la asociación de deficiencia de vitamina D con enfermedad arterial coronaria, infarto al miocardio, hipertrofia miocárdica, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial sistémica y aterosclerosis. Esto probablemente relacionado a la presencia de receptores de vitamina D a lo largo del sistema vascular, lo cual tiene un efecto directo sobre el gen del factor de crecimiento endotelial con efectos como inhibición de proliferación de células musculares, favorecer el efecto vasodilatador de óxido nítrico, prevención del depósito de calcio y formación de placas ateroscleróticas, entre otras. (17-18)

Por otro lado, fisiológicamente hay una relación inversa entre niveles de vitamina D y niveles de PTH. Es bien conocido que en casos de hiperparatiroidismo (ya sea primario o secundario) se incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Es por eso que otro probable mecanismo de daño en caso de deficiencia de vitamina D es, más bien, debido al incremento en los niveles de PTH, cuyos receptores también se encuentran expresados a nivel cardíaco y vascular (19). En un estudio de Pascale y colaboradores en 451 pacientes (Italia) encontraron una correlación directa de niveles de PTH con riesgo cardiovascular de acuerdo a la calculadora de Framingham, con el más alto riesgo cardiovascular en el grupo de PTH superior al percentil 75 (>49.5 pg/ml). En este estudio no encontraron una correlación entre deficiencia de vitamina D y riesgo cardiovascular. (20)

Hipertensión arterial sistémica.

Es conocido que en la incidencia de hipertensión arterial sistémica es mayor durante invierno, en pacientes que viven a mayores latitudes y en personas con mayor pigmentación cutánea y que viven lejos del ecuador. Esta observación motivó que en 1998 Krause (21)

sometiera a pacientes con hipertensión arterial a radiación UVB, lo cual produjo un incremento en niveles de vitamina D y con un efecto en la disminución de cifras de tensión arterial. A partir de ese momento se han realizado múltiples estudios clínicos, cohortes, metaanálisis, sin embargo con algunas limitaciones en la metodología. En 2013 Kunutsor y colaboradores realizaron un metaanálisis incluyendo cohortes prospectivas, encontrando un riesgo relativo para hipertensión arterial de 0.88 por cada 10 ng/ml de incremento en la concentración basal de vitamina D. Diversos estudios clínicos que han evaluado el tratamiento con vitamina D en pacientes con hipertensión arterial han tenido resultados contrastantes; algunas de las causas son el no especificar niveles basales de vitamina D, dosis bajas de vitamina D, pacientes con tratamiento previo, entre otras. En un estudio clínico aleatorizado, al norte de China, durante invierno, pacientes con hipertensión arterial estadio 1, sin tratamiento previo, con niveles de vitamina D menor a 20 ng/ml; demostró un incremento en niveles de vitamina D y disminución de cifras de tensión arterial sistólica de forma significativa. (22)

El mecanismo específico para esta asociación no está del todo dilucidado, sin embargo uno de los mecanismos más aceptados es el efecto de incremento en niveles de angiotensina y aldosterona demostrado en estudios experimentales en ratones (23). Otros mecanismos fisiopatológicos propuestos son: hipocalcemia e incremento de paratohormona (24); disfunción endotelial y efecto sobre la proliferación del músculo liso vascular llevando al incremento de resistencias vasculares (25), y probablemente debido a la acción del gen del canal de KCNN4 y de guanilato ciclasa A.

Infarto agudo del miocardio

En un estudio con 478 pacientes se demostró una relación inversa entre niveles de vitamina D y eventos de infarto agudo del miocardio, predominantemente en invierno (26). Tomando en cuenta que la principal causa de infarto agudo del miocardio es debido a aterosclerosis, esto puede tener una explicación por la relación inversa que existe entre niveles de vitamina D y niveles de colesterol LDL, triglicéridos y la relación positiva de colesterol HDL con niveles de vitamina D. Así mismo se ha demostrado el efecto positivo que producen las estatinas sobre los niveles de vitamina D, si bien el mecanismo exacto se desconoce, una teoría aceptada es que al ser el 7-dehidrocolesterol un precursor tanto del colesterol como

de la 25-hidroxivitamina D, e inhibirse la hridroximetilglutaril-coenzima A por la acción de las estatinas, se estaría asegurando mayor cantidad para la síntesis de vitamina D (27). Así mismo, se ha relacionado la deficiencia de vitamina D con un incremento en la expresión de TNF-a, IL-6, IL1b, IFN-g, receptor tipo Toll 4 (TLR4) y en la activación de macrófagos, los cuales se han descrito en la fisiopatogenia de la aterosclerosis (28).

Insuficiencia cardíaca

Los mecanismos protectores a nivel cardíaco de la vitamina D los podemos englobar en antiinflamatorios, antiapoptóticos y antifibróticos. Y es que en diversos estudios se ha demostrado la asociación inversa con la presencia de citocinas inflamatorias como TNF-a, interleucina 6, mismas que tienen un rol importante en la insuficiencia cardíaca. De igual forma se ha demostrado la relación positiva con el receptor de interleucina 33 (ST2) el cual previene la apoptosis de cardiomiocitos y mejora la función cardíaca posterior a un infarto agudo del miocardio (29). Por otro lado, además de la relación ya descrita con hipertensión arterial sistémica e infarto del miocardio, en estudios experimentales en ratas se ha demostrado la regresión de hipertrofia ventricular izquierda y disminución de la expresión de TNF-a por la inhibición de NF-kb con administración de vitamina D (30). La regulación negativa que ejerce la vitamina d en la actividad de TGF-b1, SMAD3, CTGF, PARP1, SIRT1 y mTOR sugiere un efecto protector a nivel de fibrosis cardíaca (31). Esto se ha demostrado en el estudio VINDICATE (32) en el cual se incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca y niveles de vitamina D menores a 20 ng/ml y se suplementó con vitamina D por 1 año, si bien no se logró el objetivo principal (mejoría en prueba de caminata de 6 minutos), se logró una mejoría en la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Alteraciones del ritmo.

Como ya se comentó, se ha relacionado la deficiencia de vitamina D con el incremento en el riesgo de desarrollar fibrosis cardíaca, lo cual a su vez, es un factor de riesgo para desarrollar arritmias cardíacas. Así mismo se han propuesto otras teorías como lo son las propiedades antiinflamatorias y antioxidativas de la vitamina D. En un estudio genético de exposición a vitamina D en una cohorte en población china demostró que un estado de privación genética de vitamina D predecía un incremento en riesgo de padecer fibrilación auricular en pacientes con enfermedad arterial coronaria con un OR de 1.848. (33)

Evento vascular cerebral

En un metaanálisis (34) se demostró la asociación entre deficiencia de vitamina D y la presencia de evento vascular isquémico con un riesgo relativo de 1.62. En este metaanálisis no se encontró una asociación con evento vascular hemorrágico. Al igual que en eventos de infarto agudo al miocardio las teorías aceptadas para esta asociación involucra la actividad antiinflamatoria que ejerce la vitamina D en las células musculares y endoteliales vasculares, así como efecto a nivel plaquetario y el sistema renina angiotensina.

En un estudio de casos y controles en población mexicana no se pudo demostrar la asociación entre deficiencia de vitamina D y enfermedad arterial coronaria ya establecida. Sin embargo algo que llamó la atención en los resultados fue que en estos pacientes la concentración de niveles de vitamina D era superior a los controles, pero en un análisis de regresión lineal múltiple encontraron asociación entre consumo de estatinas y menor consumo de alcohol con incremento en niveles de vitamina D. (27)

Hipogonadismo

Se define hipogonadismo como el síndrome provocado por la falta del testículo para producir concentraciones fisiológicas de testosterona o a la alteración en el conteo de espermatozoides debido a patología en el eje hipotálamo-hipofisario-testicular. El hipogonadismo puede ser primario (afección testicular) o secundario (afección hipotálamo o hipófisis).

Las causas de hipogonadismo primario incluyen síndrome de Klinefelter, criptorquidia, quimioterapia, radiación local, trauma, torsión, orquitis, infección por VIH, entre otras. Las causas de hipogonadismo secundario incluyen hiperprolactinemia, obesidad severa, fármacos como opioides, glucocorticoides, terapia de privación hormonal; tumores en hipotálamo o hipófisis, enfermedades infiltrativas, cirugía en hipotálamo/hipófisis.

Al momento de reportar prevalencia de hipogonadismo se deben de tomar en cuenta diversas situaciones que pueden modificarla, dentro de las más frecuentes se encuentran la falta de ensayos estandarizados para medición de testosterona, no tomar en cuenta la presencia de síntomas y reportar de acuerdo a las cifras de testosterona, así como la

presencia de síntomas compatibles con hipogonadismo pero asociados a otras comorbilidades. A pesar de esto, la prevalencia de hipogonadismo tan solo en Estados Unidos se reporta del 6%, siendo más alta en pacientes con obesidad, diabetes mellitus e infección por VIH.

Para el diagnóstico es importante mencionar la gran variabilidad diurna de las concentraciones séricas de testosterona y asociada a ingesta de alimentos, por lo que en pacientes con sospecha de hipogonadismo se deberá solicitar concentraciones de testosterona durante la mañana, en ayuno.

De la concentración total de testosterona el 58% se encuentra unida a albúmina, el 40% se encuentra unida a globulina de unión a hormonas sexuales y del 0.5 al 2% se encuentra libre. El primer estudio diagnóstico de tamizaje debe ser la concentración de testosterona total, en caso de encontrarse por debajo de límites normales (determinado como menor a 10.4 nmol/L) se debe corroborar dicha cifra en una segunda ocasión. La determinación de testosterona libre se debe solicitar al sospechar de alteraciones en la globulina de unión a hormonas sexuales, ya que existen condiciones que incrementan las concentraciones de la globulina dentro de las cuales destacan: la edad, hipertiroidismo, hiperestrogenemia, enfermedad hepática infección por VIH anticonvulsivantes; así como condiciones que la disminuyen como: obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus, hipotiroidismo, glucocorticoides, andrógenos, preñadas, síndrome nefrótico, etc. Las concentraciones normales de testosterona libre se encuentran en el rango de 0.17 a 0.31 nmol/L. (35)

Además de la sintomatología propia del hipogonadismo, la deficiencia de testosterona se ha asociado con otras patologías sistémicas, dentro de las cuales encontramos la osteoporosis en hombres, obesidad, diabetes mellitus y el incremento en riesgo cardiovascular.

El hipogonadismo se ha relacionado con la disminución de densidad ósea a pesar de no estar esclarecido el mecanismo de acción. Se han encontrado receptores de andrógenos en osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, así como en células mesenquimatosas de la médula ósea. Así mismo ejerce un efecto de forma indirecta a través de su conversión a estrógeno por la aromatasa. (36)

Hipogonadismo y riesgo cardiovascular

Desde hace algunos años se ha relacionado al hipogonadismo con incremento en riesgo cardiovascular, esto pudiera deberse a que la disminución de testosterona se relaciona con mayor diferenciación de preadipocitos y células mesenquimatosas en adipocitos y de esta forma en un incremento en grasa visceral. De tal forma que se ha demostrado que el tratamiento con testosterona ha mejorado el perfil en estos pacientes con una disminución de grasa visceral y así mismo con mejor perfil de glucemias.

Debido a la diferencia de la expectativa de vida entre hombres y mujeres, muchos estudios habrían sugerido un papel de mayor riesgo cardiovascular de la testosterona, basados en el perfil lipídico de los hombres y el número de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) al intentar describir el efecto protector a nivel cardiovascular de los estrógenos, demostró un incremento en enfermedades cardíacas.

En un estudio prospectivo de hombres entre 50 a 90 años con seguimiento a 20 años demostraron que pacientes con hipogonadismo tenían un incremento en riesgo de mortalidad por cualquier causa comparado con pacientes sin hipogonadismo. Así mismo se vio un incremento en riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular. (37)

Fisiológicamente la testosterona, a través del receptor de andrógenos, activa la lipasa sensible a hormonas provocando un efecto negativo en el almacenamiento de grasa y remoción de triglicéridos de la circulación. Es por eso que se ha propuesto que en pacientes con hipogonadismo existe un incremento de tejido adiposo con disminución de la actividad de la lipasa sensible a hormonas, lo cual provoca un incremento en la liberación de citocinas proinflamatorias (como lo son leptina, IL-6, TNF- α) y disminución en la secreción de citocinas antiinflamatorio y por lo tanto un estado proinflamatorio.

La deficiencia de testosterona se ha relacionado con un perfil de lípidos proaterogénico. En diversos estudios se ha demostrado la relación positiva entre niveles de testosterona y de HDL, así como una relación inversa con niveles de triglicéridos y colesterol total. En un estudio de Ohlsson (38) demostró que a mayores concentraciones de testosterona se relacionan con una relación de apoB/apA-1 menor.

Por otro lado, en un metaanálisis de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de bloqueo hormonal demostraron un efecto negativo con niveles de lípidos, cifras de presión arterial, tolerancia a la glucosa, tolerancia al ejercicio y obesidad (39). Así mismo, en un estudio de pacientes con cáncer de próstata sometidos o no a bloqueo hormonal se comparó la mortalidad relacionada a eventos cardiovasculares durante 5 años, encontrando una mortalidad incrementada de casi tres veces mayor en pacientes con bloqueo hormonal (40).

Deficiencia de vitamina D e hipogonadismo en riesgo cardiovascular

Como ya se ha mencionado en el texto previo, existe mucha evidencia del papel de la vitamina D en otras patologías extra del sistema musculoesquelético, sobre todo ha sido de gran importancia su papel en enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, la presencia de hipogonadismo se ha logrado identificar como una patología cuyos efectos hormonales van más allá de la función sexual.

Un grupo especial de pacientes es el que presenta concomitantemente deficiencia de vitamina D e hipogonadismo. En un estudio de Tirabassi et al (41) realizado en pacientes de la consulta de andrología por disfunción sexual, se pudo determinar una asociación entre estas dos entidades. En primera, se encontró que los niveles séricos de vitamina D están positivamente relacionados con los niveles de testosterona y con resultados del Índice Internacional de Disfunción Eréctil. Así mismo, como era de esperarse, mayores niveles de testosterona se relacionaron con mayores resultados del Índice Internacional de Disfunción Eréctil. Por otro lado, después de la suplementación con vitamina D no se correlacionó significativamente con incremento en niveles de testosterona. Sin embargo, tras el análisis de regresión logística, el incremento en niveles de vitamina D si se correlacionó con mejoría en la función eréctil. Tomando en cuenta el incremento de riesgo cardiovascular tanto en pacientes con deficiencia de vitamina D, como en pacientes con hipogonadismo; así como la asociación entre estas dos entidades, al menos en perfil de función eréctil, se ha planeado un incremento de riesgo cardiovascular en pacientes con deficiencia de vitamina D e hipogonadismo. Hasta el momento prácticamente no se ha descrito esta asociación, encontrando un estudio retrospectivo de 103 pacientes con hipogonadismo, en el cual las

bajas concentraciones de vitamina D en pacientes no diabéticos se asoció significativamente con mayor IMC, insulina, HOMA, triglicéridos, presión arterial; y en pacientes diabéticos, con una mayor concentración de colesterol total, LDL y triglicéridos (42).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el año 2008, en una cohorte del estudio NHANES III se demostró que los pacientes que tenían niveles de vitamina D inferiores a 17.8 ng/ml tuvieron riesgo de mortalidad de 26% mayor en comparación con los que tenían niveles superiores de niveles de vitamina D. Diversos estudios han demostrado la asociación de deficiencia de vitamina D con enfermedad arterial coronaria, infarto al miocardio, hipertrofia miocárdica, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial sistémica y aterosclerosis. Esto probablemente relacionado a la presencia de receptores de vitamina D a lo largo del sistema vascular, lo cual tiene un efecto directo sobre el gen del factor de crecimiento endotelial con efectos como inhibición de proliferación de células musculares, favorecer el efecto vasodilatador de óxido nítrico, prevención del depósito de calcio y formación de placas ateroscleróticas, entre otras.

Por otro lado, fisiológicamente hay una relación inversa entre niveles de vitamina D y niveles de PTH. Es bien conocido que en casos de hiperparatiroidismo (ya sea primario o secundario) se incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Es por eso que otro probable mecanismo de daño en caso de deficiencia de vitamina D es, más bien, debido al incremento en los niveles de PTH, cuyos receptores también se encuentran expresados a nivel cardíaco y vascular. En un estudio de Pascale y colaboradores en 451 pacientes (Italia) encontraron una correlación directa de niveles de PTH con riesgo cardiovascular de acuerdo a la calculadora de Framingham, con el más alto riesgo cardiovascular en el grupo de PTH superior al percentil 75 (>49.5 pg/ml). En este estudio no encontraron una correlación entre deficiencia de vitamina D y riesgo cardiovascular.

JUSTIFICACION

Se ha propuesto que existe una correlación inversa entre de vitamina D y riesgo cardiovascular. Un grupo especial de pacientes es el que presenta concomitantemente deficiencia de vitamina D e hipogonadismo. Se ha encontrado que los niveles séricos de vitamina D están positivamente relacionados con las concentraciones de testosterona y con resultados del Índice Internacional de disfunción eréctil. Tomando en cuenta el incremento de riesgo cardiovascular tanto en pacientes con deficiencia de vitamina D, como en pacientes con hipogonadismo; así como la asociación entre estas dos entidades, al menos en perfil de función eréctil, se ha planeado un incremento de riesgo cardiovascular en pacientes con deficiencia de vitamina D e hipogonadismo. En el servicio de endocrinología contamos con aproximadamente 300 pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico donde se les brinda una atención integral hormonal y metabólica, motivo por el cual se hace necesario conocer todas las variables que puedan impactar en los desenlaces cardiovasculares como loes la vitamina D.

HIPOTESIS

Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tienen una correlación inversamente proporcional entre las concentraciones de vitamina D y el riesgo cardiovascular.

OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Determinar las concentraciones de vitamina D en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico.
2. Determinar la correlación entre el riesgo cardiovascular y su asociación con la vitamina D en hombres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio observacional transversal descriptivo.

UNIVERSO DE TRABAJO. Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

POBLACIÓN BLANCO. Pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología, HE CMN "Siglo XXI", con diagnóstico de adenoma de hipófisis no funcional.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de los pacientes que acudieron a la consulta externa de endocrinología con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico mayores de 18 años tratados con o sin tratamiento con enantato de testosterona.
2. Que cuenten con un estudio hormonal hipofisario completo al diagnóstico, donde se corroboró que se trata de un hipogonadismo hipogonadotrófico; testosterona total <300 ng/dL con gonadotropinas bajas o inapropiadamente normales.
3. Que cuenten con exámenes antropométricos y de laboratorio completos, incluyendo concentraciones séricas de vitamina D.
4. Que cuenten con carta de consentimiento informado firmada.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes con hipogonadismo no hipogonadotrófico.
2. Pacientes con enfermedades primarias del metabolismo óseo-mineral.
3. Pacientes con neoplasia endócrina múltiple tipo 1.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no cuenten con los exámenes metabólico completos para el cálculo de las escalas de riesgo cardiovascular.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Edad:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: años.
- Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- Definición operacional: número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrófico.

Género:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: masculino o femenino.
- Definición conceptual y operacional: el asignado desde el nacimiento del paciente.

Metabolismo de la glucosa

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de medición: diabetes mellitus, glucemia en ayuno alterada, intolerancia a la glucosa, normal.

- Definición conceptual: estado del metabolismo de la glucosa, definido por la presencia o ausencia de diabetes mellitus o de estados con incremento del riesgo para diabetes mellitus.
- Definición operacional: se utilizaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicados en el 2003 para la clasificación de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa. (Tabla 1)

Tabla 1. Criterios de la ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus, glucemia en ayuno alterada e intolerancia a la glucosa.

	Glucemia en ayuno	Glucemia 2 horas CTOG*	Glucemia al azar
Diabetes mellitus	≥126mg/dl	≥200mg/dl	≥200mg/dl**
Categorías de incremento del riesgo para diabetes			
Glucemia en ayuno alterada	100-125mg/dl		
Intolerancia a la glucosa		140-199mg/dl	

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación aguda, el diagnóstico de diabetes mellitus debe confirmarse repitiendo la prueba en un día diferente.

* CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa

**En presencia de síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

Los pacientes que no cumplieron con los criterios de diagnóstico para alguna de estas categorías se consideraron con metabolismo de la glucosa normal.

Tabaquismo:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: consumo de tabaco.
- Definición operacional: consumo de al menos un cigarrillo en el último mes, determinado al momento del diagnóstico de HH.

Presión arterial sistólica:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: milímetros de mercurio (mmHg).
- Definición conceptual: presión arterial sistémica máxima medida durante la sístole cardiaca. En clínica se mide habitualmente en una arteria periférica. Se define como hipertensión arterial el antecedente de más de una determinación de presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg acompañada por presión arterial diastólica mayor o igual a 90mmHg.
- Definición operacional: valor de presión arterial sistólica al momento del diagnóstico de acromegalia, medida con un esfigmomanómetro por método auscultatorio en cualquiera de las dos arterias braquiales.

Uso de antihipertensivos:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí o no.
- Definición conceptual: consumo de medicamentos para el control de la presión arterial.
- Definición operacional: uso al momento del diagnóstico de HH de uno o más fármacos antihipertensivos.

25-hidroxitamina D:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: Es una sustancia esencial para el metabolismo del calcio y la mineralización del hueso. Su fórmula química está formada por cuatro anillos de átomos de carbono y tiene muchas similitudes con el colesterol y la estructura básica de los esteroides. Se clasifica como secoesteroide por tener uno de los anillos abierto. El organismo humano puede obtenerla por dos vías: síntesis en la piel por la acción de los rayos ultravioleta de la luz solar sobre el 7-dehidrocolesterol o por vía digestiva a

través de la ingesta de alimentos que la contienen como la leche enriquecida o los pescados grasos. En condiciones normales el 90% procede de la síntesis en la piel y solo el 10% de los alimentos.

- Definición operacional: concentración de 25-hidroxivitamina D en suero al momento del cálculo del riesgo cardiovascular. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas Cholesterol CHOD-PAP* de *Roche Diagnostics®* en un analizador *Roche/Hitachi®*.

Colesterol total:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: el colesterol es un hidrocarburo formado por cuatro anillos y una cadena lateral de ocho carbonos. Es uno de los componentes más importantes de las membranas celulares y un precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares. Se obtiene a partir de la dieta y de la síntesis dentro del organismo (hígado, piel, glándulas suprarrenales, gónadas, cerebro, intestino). En la circulación, dos terceras partes del colesterol total se encuentran en forma esterificada y se une a apolipoproteínas para formar partículas lipoproteicas, que facilitan su difusión a través del torrente circulatorio. Los trastornos del metabolismo del colesterol se asocian generalmente con aumento del riesgo cardiovascular.
- Definición operacional: concentración de colesterol en suero al momento del diagnóstico del HH. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas Cholesterol CHOD-PAP* de *Roche Diagnostics®* en un analizador *Roche/Hitachi®*.

Colesterol HDL:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).

- Definición conceptual: las HDL son partículas de pequeño tamaño que flotan a densidades entre 1.063 y 1.21g/ml. Contienen aproximadamente 50% de lípidos (25% de fosfolípidos, 15% de ésteres de colesterol, 5% de colesterol libre y 5% de triglicéridos) y 50% de proteínas. Sus apolipoproteínas principales son apo-AI (65%), apo-AII (25%) y cantidades menores de apo-CI, apo-CII, apo-CIII y apo-E. Presentan movilidad electroforética α . Son las principales partículas implicadas en el transporte reverso del colesterol, por lo que se les considera antiaterogénicas (25).
- Definición operacional: concentración de colesterol HDL en suero al momento del diagnóstico de acromegalia. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas HDL-C plus 3rd generation* de *Roche Diagnostics*® ® en un analizador *Roche/Hitachi*®.

Colesterol LDL:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: las LDL son las principales lipoproteínas transportadoras de colesterol: alrededor del 70% del colesterol plasmático se encuentra en las LDL. Están compuestas por aproximadamente 75% de lípidos (35% de ésteres de colesterol, 10% de colesterol libre, 10% de triglicéridos y 20% de fosfolípidos) y 25% de proteínas. Apo-B100 es su apolipoproteína principal, con pequeñas cantidades de Apo-E. Presentan movilidad electroforética β . Son partículas de colesterol importantes para la producción de aterosclerosis.
- Definición operacional: concentración de colesterol LDL en suero al momento del diagnóstico de acromegalia. Esta concentración se calcula en el laboratorio de nuestro hospital utilizando la fórmula de Friedewald: $\text{colesterol LDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} - \text{colesterol VLDL} - (\text{triglicéridos}/5)$. Esta fórmula se basa en la estimación de que el colesterol LDL corresponde a 20% de la concentración de triglicéridos y es confiable sólo si el nivel de triglicéridos es igual o menor a 400mg/dl.

Triglicéridos:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: los triglicéridos están formados por tres moléculas de ácidos grasos esterificadas en una molécula de glicerol. Funcionan como un almacén de ácidos grasos, formando grandes depósitos de lípidos en el tejido adiposo. Cuando son hidrolizados en los tejidos, se liberan moléculas de ácidos grasos libres que se utilizan como fuente de energía.
- Definición operacional: concentración de triglicéridos en suero al momento del diagnóstico del HH. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas Triglycerides GPO-PAP®* de *Roche Diagnostics®* en un analizador *Roche/Hitachi®*.

Hipercolesterolemia:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de colesterol total.
- Definición operacional: colesterol total ≥ 200 mg/dl al momento del diagnóstico del HH.

Colesterol LDL elevado:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de colesterol LDL.
- Definición operacional: colesterol LDL > 130 mg/dl al momento del diagnóstico del HH.

Hipoalfalipoproteinemia:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.

- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: disminución concentración sérica de colesterol HDL.
- Definición operacional: colesterol HDL <40mg/dl al momento del diagnóstico del HH.

Hipertrigliceridemia:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de triglicéridos.
- Definición operacional: triglicéridos ≥ 150 mg/dl al momento del diagnóstico del HH.

Hiposomatotropismo:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: nanogramos por mililitro (ng/ml).
- Definición conceptual:

Riesgo de enfermedad coronaria a diez años:

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: porcentaje (%).
- Definición conceptual: probabilidad de que un paciente presente enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, angina estable, angina inestable) a diez años, medida a través de un algoritmo de predicción que toma en cuenta múltiples factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria, manejándolos como variables categóricas. El resultado permite predecir el riesgo multivariado de desarrollar enfermedad coronaria en pacientes que aún no presentan enfermedad coronaria abierta, lo cual es útil para diseñar estrategias de prevención.
- Definición operacional: puntaje obtenido por la escala de Framingham, SCORE y Globo Risk al momento del diagnóstico de HH y al final del tratamiento con testosterona.

Enfermedad coronaria:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: enfermedad caracterizada por disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias en forma aguda o crónica, que se manifiesta por datos clínicos derivados de la isquemia del miocardio.
- Definición operacional: antecedente documentado en el expediente clínico del paciente de haber presentado infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, angina estable o angina inestable. Estos diagnósticos deberán haber sido establecidos con base en datos clínicos de isquemia miocárdica, electrocardiograma y enzimas cardíacas, o bien, por prueba de esfuerzo y/o ecocardiograma.

Categoría de riesgo de enfermedad coronaria:

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de medición: bajo, intermedio o alto.
- Definición conceptual: estratificación de los pacientes que cuentan con riesgo de enfermedad coronaria similar entre ellos, agrupados de acuerdo con la magnitud de dicho riesgo en las categorías definidas por el NCEP-ATPIII.
- Definición operacional: de acuerdo con el puntaje obtenido en la escala de riesgo de enfermedad coronaria de Framingham/ATPIII, se consideran con riesgo bajo los pacientes con menos de 10 puntos, con riesgo intermedio los pacientes con 10 a 20 puntos y con riesgo alto los pacientes con más de 20 puntos.

Descripción del estudio

Se captaron pacientes de la consulta externa del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI con MAHNF. Se les informó sobre el protocolo e invitó a participar en el estudio de forma voluntaria, previa firma de consentimiento informado se realizó interrogatorio de antecedentes para llenar hoja de recolección de datos y posteriormente se procedió a tomar muestras sanguíneas por punción venosa. Se enviaron muestras a laboratorio central y se recabaron resultados en el sistema. Se llevó a cabo revisión de expediente físico y electrónico para completar registro de datos. Una vez obtenidos todos los datos se procedió al análisis de los mismos.

Análisis estadístico

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con χ^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas.

Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 15.0.

Factibilidad

En lo que respecta a la afluencia de pacientes en el servicio de Endocrinología se presentan 9-12 casos nuevos al mes de adenomas de hipófisis no funcional. Contamos con los recursos humanos necesarios para la atención integral de éstos pacientes en el área de la consulta externa del hospital de Especialidades. El residente en formación participó tanto

en la atención y evaluación clínica de los pacientes, así como la captura y análisis de datos correspondientes a la tesis.

Aspectos éticos

Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realiza ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Sin embargo, debido a la utilización de datos personales se solicitó una carta de consentimiento informado (Anexo 1).

Se garantiza la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetará la privacidad de los pacientes. Se informó a los mismos que de no aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verán afectados y se les proporcionó copia del consentimiento informado.

Resultados

Se incluyeron un total de 45 pacientes en el estudio. La edad al momento del estudio fue de 52 ± 7.6 años. De ellos, 42 se encontraban en tratamiento con testosterona al momento de la encuesta y 3 iniciaron tratamiento al momento de la encuesta, por lo que la duración del tratamiento con testosterona al momento de la encuesta reportó mediana de 22 (RIC, 8–60) meses, presentando concentración de testosterona con mediana de 512 (RIC, 322–729.3) ng/dL.

En cuanto a las características antropométricas, el peso medio fue de 82.3 ± 12.6 kg y la talla de 1.69 ± 0.07 metros. Del total de pacientes en tratamiento con testosterona el 30.2% ($n= 13$) presentaban obesidad.

De los antecedentes heredofamiliares interrogados, se obtuvo que en el 20.9% de los pacientes había antecedente de diabetes mellitus en familiares directos; en el 11.63% de los pacientes, de hipertensión arterial sistémica; en el 20.9% de los pacientes, antecedente combinado de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica; mientras que en el 6.9% además había antecedente heredofamiliar de dislipidemia o cardiopatía isquémica.

Por otro lado, de las características metabólicas al momento de la encuesta obtuvimos que el 20.45% (n=9) de los pacientes tenía diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con determinación de hemoglobina glucosilada mediana de 5.7 % (RIC 5.4 – 6%) y concentración de glucosa en ayuno mediana de 91 (RIC 85 – 95) mg/dl. El 37.2% (n=16) tenía diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, con tensión arterial sistólica media de 119.3 ± 16.3 mm Hg. Del total de pacientes en tratamiento previo con testosterona el 62.7% tenía diagnóstico de dislipidemia, de los cuales la concentración media de colesterol fue de 189 ± 35.7 mg/dl; la concentración media de HDL, de 42.7 mg/dl; la concentración media de LDL, de 103.54 ± 27.04 mg/dl y la concentración media de triglicéridos fue de 192 ± 86 mg/dl al momento de la encuesta. La concentración de triglicéridos tuvo una mediana de 176 (RIC 138 – 216) mg/dl.

De principal interés fue la determinación de concentración de vitamina D en este estudio. De los pacientes con determinación de vitamina D posterior a inicio de tratamiento con testosterona el 42.5% (n= 17) tenía concentración menor a 20 ng/mL y el 57.5% (n= 23) presentó concentración mayor a 20 ng/mL. De estos dos grupos la concentración media fue de 22.6 ± 7.4 ng/mL.

En otros parámetros evaluados, se encontró que únicamente el 2.27% (n=1) mencionó mantenerse como fumador activo, comparado con el 15.9% (n=7) que mencionó ser fumador activo previo al inicio de tratamiento con testosterona.

En otros parámetros de laboratorio que impactan directamente en el riesgo cardiovascular, la determinación de ácido úrico con una media de 6.37 ± 1.45 mg/dl. La determinación de PCR tuvo una mediana de 0.27 (RIC 0.18 – 44) mg/dl.

En cuanto a otros efectos directos de testosterona que se mantienen con monitorización constante, encontramos que la concentración media de hemoglobina fue de 16 ± 1.45 g/dL

y hematocrito de $48.5 \pm 4.4\%$ al momento de la encuesta. El antígeno prostático se mantuvo con una mediana de 0.67 (RIC 0.54–1.23). Tomando en cuenta la determinación de enzimas hepáticas, la TGP tuvo una media de 29.3 ± 12.9 U/L y la TGO tuvo una mediana de 24 (RIC 20 – 32) U/L.

Para la determinación del riesgo cardiovascular se obtuvo mediante escalas de riesgo, principalmente Globorisk la cual está validada para población mexicana. Sin embargo, también se calculó usando escala de Framingham y finalmente la escala SCORE.

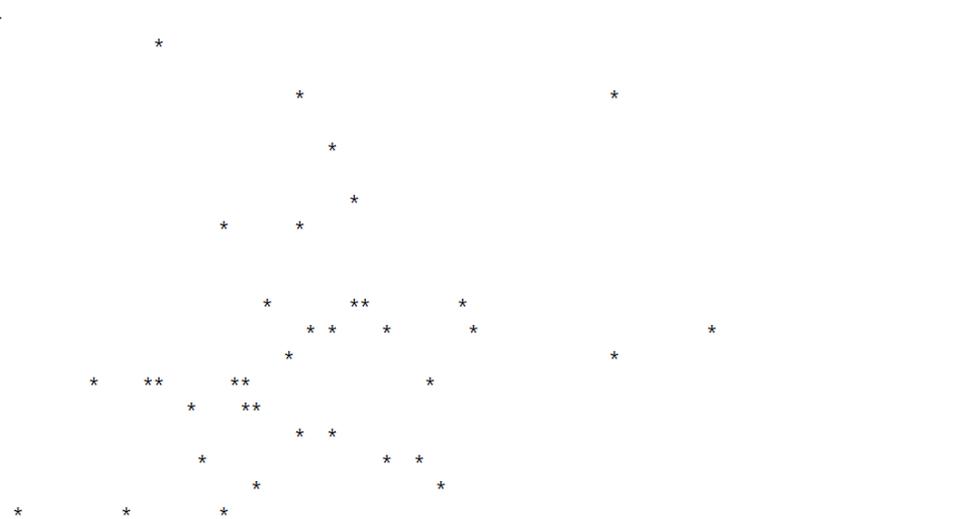
Para la escala Globorisk se encontró que el 2.38 % (n=1) presentaba riesgo de padecer infarto agudo de miocardio o evento vascular cerebral menor a 3% a 10 años, mientras que el 85.7% (n=36) presentaban un riesgo cardiovascular entre 3 a 9% a 10 años y finalmente, el 11.9% (n= 5) tenían riesgo cardiovascular de 10% o más a 10 años.

En cuanto a la escala Framingham, de los 42 pacientes que tenían tratamiento previo con testosterona se obtuvo un riesgo cardiovascular a 10 años con una mediana de 9.4% (RIC 6.7 – 18.4%). finalmente en la escala SCORE, de los mismos 42 pacientes el riesgo cardiovascular a 10 años la mediana fue de 1.5 % (RIC 1 – 3%).

Al ser el objetivo principal de este estudio la determinación de concentración de vitamina D y su asociación con riesgo cardiovascular se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Como primer punto se buscó la correlación de vitamina D con concentraciones de Testosterona, sin embargo se obtuvo una $r = 0.082$ ($p= 0.58$) no encontrando una asociación lineal entre ambos, lo cual se ve reflejada en la siguiente gráfica de dispersión (Gráfica 1).

1500 +
T
d
e
s
p
u
e
s

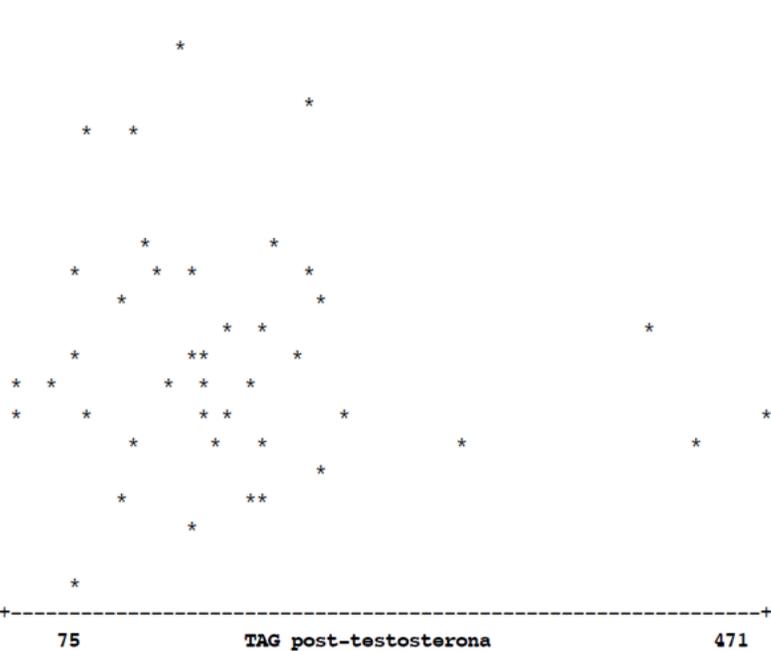


Gráfica 1. Grafica de dispersión de correlación entre concentración de vitamina D y testosterona

De igual forma se buscó la correlación de niveles de vitamina D con niveles de triglicéridos, obteniendo una $r = -0.09$ ($p = 0.57$) descartando la asociación lineal (Gráfica 2).

4 . plot vitaminaDdespues TAG_Post

41.8 +
v
i
t
a
m
i
n
a
D
d
e
s
p
u
e
s
7.4 +



Gráfica 2. Gráfica de dispersión de correlación entre concentración de vitamina D y concentración de triglicéridos.

Finalmente se buscó la correlación entre vitamina D y el riesgo cardiovascular por la escala Globorisk y entre vitamina D y niveles de PCR, sin embargo se obtuvo una $r= 0.14$ ($p= 0.35$) y $r= 0.002$ ($p= 0.98$) respectivamente, descartando la asociación lineal de igual forma.

Discusión

Como ya se comentó, el rol de la vitamina D en la fisiología y salud ósea está bien establecida. Sin embargo en los últimos años ha habido un incremento en la evidencia del rol de la vitamina D en múltiples patologías que van más allá del metabolismo óseo, entre lo más destacados se encuentra evidencia de su relación con la generación y gravedad de enfermedades autoinmunes, neoplásicas, endocrinológicas y finalmente enfermedades cardiovasculares.

Un punto a resaltar es el incremento a nivel mundial de deficiencia de vitamina D, lo cual lo llevado a considerar una epidemia. Es por esto que en la última década ha habido un incremento en la investigación sobre la asociación entre deficiencia de vitamina D y las principales causas de mortalidad a nivel mundial (17).

En el presente estudio encontramos que la deficiencia de vitamina D estaba presente en el 42.5% de los pacientes, lo cual coincide con los registros de deficiencia de vitamina D cercanos al 50% en la población en general.

A pesar de que existe evidencia de la correlación de deficiencia de vitamina D con la presencia y gravedad de aterosclerosis coronaria como lo demostraron Dziedzic *et al* (45), los resultados obtenidos en el presente estudios concuerdan con los obtenidos por Kaseb *et al* (46) y el propio estudio de Dziedzic en los cuales no se encontró una correlación entre dislipidemia y deficiencia de vitamina D.

En el presente estudio el riesgo cardiovascular fue valorado por medio de escalas de riesgo, principalmente Globorisk, no encontrando una correlación con deficiencia de vitamina D. En contraste con otros estudios en los que los desenlaces cardiovasculares fueron medidos directamente por medio de ecocardiograma, doppler carotídeo, angiografía coronaria, entre otros.

Al abordar directamente la asociación entre hipogonadismo y deficiencia de vitamina D sobre el riesgo cardiovascular, como ya se comentó, se encuentra evidencia limitada. En el presente estudio no se demostró correlación entre los niveles de vitamina D y los niveles de lípidos, glucosa y hemoglobina glucosilada. Sin embargo, contrasta con los resultados del estudio de Tirabassi (42) en el cual los niveles bajos de vitamina D se correlacionaron con incremento en índice de masa corporal, insulina, índice HOMA, triglicéridos, LDL sobre todo en pacientes no diabéticos.

Hasta el momento existe mucha evidencia teórica y en modelos animales de los efectos de la deficiencia de vitamina D sobre enfermedades cardiovasculares y mortalidad debido a ellas. Sin embargo, han sido diversos estudios en humanos en los que no se ha podido demostrar un beneficio o no del suplemento de vitamina D en pacientes con deficiencia o insuficiencia de vitamina D sobre el riesgo cardiovascular. En 2014 se publicó un metaanálisis por Bolland et al (43), en el cual se incluyeron en total 38 estudios, desde 1985 hasta 2012 con un total de 81,173 pacientes; valorando el efecto de la suplementación con vitamina D en desenlaces como infarto del miocardio, evento vascular cerebral, cáncer, fracturas en general y fractura de cadera. En el cual no se pudo demostrar una disminución de al menos 15% de dichos desenlaces. Algunas limitaciones que ellos comentan es que para empezar, dichos desenlaces no fueron desenlaces primarios en gran parte de los estudios incluidos. En segundo, los niveles iniciales de 25 OH vitamina D no se encontraban en rangos de deficiencia o insuficiencia; la dosis administrada no fue la misma en todos los estudios, así como no fue el mismo tiempo de seguimiento en los diversos estudios.

Recientemente se publicó el estudio VITAL (44) en el cual se incluyeron 25, 871 pacientes de los cuales los hombres eran mayores de 50 años y mujeres mayores de 55 años, a quienes se suplementó con 2000 UI de colecalciferol y 1 g de omega-3 al día, con un seguimiento promedio de 5.3 años. A pesar de que en este estudio solamente 2,001 pacientes tenían concentraciones menores de 20 ng/ml, en ninguno de los subgrupos se pudo demostrar un beneficio de la suplementación sobre los desenlaces primarios que fueron la presencia de cáncer invasivo y evento cardiovascular mayor.

Conclusiones

En el presente estudio se determinó que el 42.5% de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico secundario a macroadenoma hipofisario no funcionante presentaban deficiencia de vitamina D, sin embargo no se logró demostrar una correlación con el riesgo cardiovascular determinado por escalas de riesgo ni con los principales determinantes, como lo son concentración de colesterol, triglicéridos, hipertensión arterial, obesidad. Sin embargo el presente estudio cuenta con limitantes. La primera de ellas es el tamaño de muestra, sin embargo al tratarse de un estudio piloto, deberá continuar con la inclusión de pacientes. Así mismo deberá considerar realizar estudios de gabinete para determinar de forma más objetiva la afección cardiovascular en pacientes con deficiencia de vitamina D.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
- 2 Heart Disease. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics website. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/heart-disease.htm> Acceso el 10 de diciembre, 2018.
- 3 National Center for Health Statistics. Mortality multiple cause micro-data files, 2015: public-use data file and documentation: NHLBI tabulations. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm#Mortality_Multiple
- 4 Khavjou O, Phelps D, Leib A. Projections of Cardiovascular Disease Prevalence and Costs: 2015–2035. Technical Report [report prepared for the American Heart Association]. Research Triangle Park; November 2016. Disponible en: <https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/10/Projections-of-Cardiovascular-Disease.pdf>
- 5 Fryar CD, Chen TC, Li X. Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: United States, 1999–2010. NCHS Data Brief. 2012;(103):1–8.
- 6 Soto-Estrada G, Moreno-Altamirano L, Pahuja-Díaz D. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev Fac Med 2016; 59(6):8-22.
- 7 ENSANUT. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. ENSANUT. 2016; 2016(Ensanut): 1–154.
- 8 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96(7):1911-1930.
- 9 Durup D, Jorgensen HL, Christensen J, et al. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(8):2644-52.
- 10 Cesareo R, Attanasio R, Caputo M et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)

Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients* 2018, 10, 546.

11 Liebe L, Carmeliet G, Masuyama R. Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4):561-572.

12 Pike JW, Benkusky NA, Meyer MB, Lee SM, St John H, Carlson A, Onal M, Shamsuzzaman S. Genomic determinants of vitamin D-regulated gene expression. *Vitam. Horm.* 2016, 100, 21–44.

13 Caccamo D, Ricca S, Curro M, Ientile R. Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. *Int J Mol Sci* 2018, 19,892

14 Doroudi, M.; Schwartz, Z.; Boyan, B.D. Membrane-mediated actions of 1,25-dihydroxy vitamin D₃: A review of the roles of phospholipase A₂ activating protein and Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015, 147, 81–84.

15 Dwivedi, P.P.; Gao, X.H.; Tan, J.C.; Evdokiou, A.; Ferrante, A.; Morris, H.A.; May, B.K.; Hii, C.S. A role for the phosphatidylinositol 3-kinase—Protein kinase C zeta—Sp1 pathway in the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induction of the 25-hydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase gene in human kidney cells. *Cell Signal* 2010, 22, 543–552.

16 Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients* 2016, 8, 135.

17 Melamed M L, Michos E D, Post W, Astor B. 25-Hydroxvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med.* 2008; 168(15):1624-1637

18 Anderson JL, May HT, Horne BD 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 Oct 1;106(7):963-8.

19 Usdin TB, Bonner TI, Harta G, Mezey E. Distribution of parathyroid hormone-2 receptor messenger ribonucleic acid in rat. *Endocrinology* 1996; 137:4285–4297.

- 20 Pascale A V, Finelli R, Giannotti R, Visco V, Fabbricatore D, Matula I et al. Vitamin D, parathyroid hormone and cardiovascular risk: the good, the bad and the ugly. *J Cardiovasc Med*. 2018, 19:62-66.
- 21 Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 1998;352:709-10
- 22 Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D Deficiency and Essential Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2015; 9(11):885-901.
- 23 Santoro, D.; Caccamo, D.; Lucisano, S.; Buemi, M.; Sebekova, K.; Teta, D.; De Nicola, L. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system. *Biomed. Res. Int*. 2015; 2015. doi. 10.1155/2015/145828.
- 24 Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens*. 1986;2:360-70.
- 25 Chen S, Law CS, Gardner DG. Vitamin D-dependent suppression of endothelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation through inhibition of CDK2 activity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;118:135-41.
- 26 Aleksova A, Belfiore R, Carriere C et al. Vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction: an Italian single-center study. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015;85(1–2):23-30.
- 27 López-Bautista F, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña G, Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia A, Pérez-Hernández N, et al. Deficiencia de vitamina D y su asociación con enfermedad arterial coronaria en población mexicana: estudio Genético de la Enfermedad Aterosclerosa. *Gac Med Mex*. 2017;153(5): 566-574.
- 28 Rai V, Rao VH, Shao Z, et al. Dendritic cells expressing triggering receptor expressed on myeloid cells-1 correlate with plaque stability in symptomatic and asymptomatic patients with carotid stenosis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154802 doi:10.1371/journal.pone.0154802.
- 29 Seki K, Sanada S, Kudinova AY, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):684–91.

- 30 Al-Rasheed NM, Bassiouni YA, Hasan IH, et al. Vitamin D attenuates proinflammatory TNF-alpha cytokine expression by inhibiting NF-small ka, CyrillicB/p65 signaling in hypertrophied rat hearts. *J Physiol Biochem* 2015;71(2): 289–99.
- 31 Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2017;46(4):1039-1059.
- 32 Witte KK, Byrom R, Gierula J, et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(22):2593–603.
- 33 Chan YH, Yiu KH, Hai JJ, Chan PH, Lam TH, Cowling BJ. Genetically deprived vitamin D exposure predisposes to atrial fibrillation. *Europace* 2017;19(Suppl 4), 25-31.
- 34 Zhou R, Wang M, Huang H, Li W, Hu Y, Wu T. Lower Vitamin D Status Is Associated with an Increased Risk of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2018;10(3) doi: 10.3390/nu10030277.
- 35 Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet* 2014; 383: 1250–63.
- 36 Golds G, Houdek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol.* 2017;2017 doi 10.1155/2017/4602129.
- 37 Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:68 –75.
- 38 Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4406-14.
- 39 Keating NL, O'Malley JA, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4448–4456.
- 40 Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen M, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Nat Cancer Inst.* 2007;99:1516 –24.

- 41 Tirabassi G, Sudano M, Salvio G, et al. Vitamin D and Male Sexual Function: A Transversal and Longitudinal Study. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:3720813. doi:10.1155/2018/3720813
- 42 Tirabassi G, Cutini M, Salvio G, Cerqueni G, Lenzi A, Balercia G. Influence of vitamin D levels on the cardiovascular profile of hypogonadal men. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(9):1007-1014.
- 43 Bolland M, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2 :307-320.
- 44 Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk S, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380:33-44.
- 45 Dzedzic EA, Gąsior JS, Pawłowski M et al. Association of Vitamin D Deficiency and Degree of Coronary Artery Disease in Cardiac Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2017;2017:3929075.
- 46 Kaseb F, Haghighifard K, Salami MS et al. Relationship between Vitamin D deficiency an markers of metabolic syndrome among overweight and obese adults. *Acta Med Iran* 2017; 55(6):399-403.

ANEXO 1. ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

ESCALA FRAMINGHAM

FRAMINGHAM RISK SCORE to predict 10 year ABSOLUTE RISK of CHD EVENT
ST ALBANS & HEMEL HEMPSTEAD NHS TRUST : CARDIOLOGY DEPARTMENT

This risk assessment only applies to assessment for PRIMARY PREVENTION of CHD, in people who do not have evidence of established vascular disease. Patients who already have evidence of vascular disease usually have a >20% risk of further events of over 10 years, and require vigorous SECONDARY PREVENTION. People with a Family History of premature vascular disease are at higher risk than predicted; Southern Europeans and some Asians may have a lower risk in relation to standard risk factors.

STEP 1: Add scores by sex for Age, Total Cholesterol, HDL-Cholesterol, BP, Diabetes and Smoking. (If HDL unknown, assume 1.1 in Males, 1.4 in Females)

Age	Total Cholesterol		HDL Cholesterol		Systolic BP	Diastolic BP					Diabetes		Smoking					
	M	F	M	F		Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	No	M	F	No	M	F	
30-34	-1	-9	< 4.1	-3 -2	< 0.9	2	5											
35-39	0	-4	4.1 - 5.1	0 0	0.9 - 1.16	1	2											
40-44	1	0	5.2 - 6.2	1 1	1.17 - 1.29	0	1											
45-49	2	3	6.3 - 7.1	2 1	1.30 - 1.55	0	0											
50-54	3	6	7.2	5 3	≥1.56	-2	-3											
55-59	4	7																
60-64	5	8																
65-69	6	8																
70-74	7	8																

Systolic BP		Diastolic BP				
Male	<80	80-84	85-89	90-99	≥100	
<120	0	0	1	2	3	
120-129	0	0	1	2	3	
130-139	1	1	1	2	3	
140-149	2	2	2	2	3	
≥160	3	3	3	3	3	

Diabetes		Smoking	
No	Yes	No	Yes
0	0	0	0
2	4	2	2

Categorisation of 10 year Risk of CHD Event	
Very Low risk	< 10%
Low risk	< 15%
Moderate risk	15-20%
High risk	> 20%

STEP 2: Use total score to determine Predicted 10 year Absolute Risk of CHD Event (Coronary Death, Myocardial Infarction, Angina) by sex

Total Score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
10 year Risk: Male	<2%	3%	3%	4%	5%	7%	8%	10%	13%	16%	20%	25%	31%	37%	45%	53%	53%	53%	53%	53%
10 year Risk: Female	<1%	2%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	5%	6%	7%	8%	10%	11%	13%	16%	18%	20%	24%	27%

STEP 3: Compare Predicted 10 year Absolute Risk with "Average" and "Ideal" 10 year Risks, to give Relative Risks

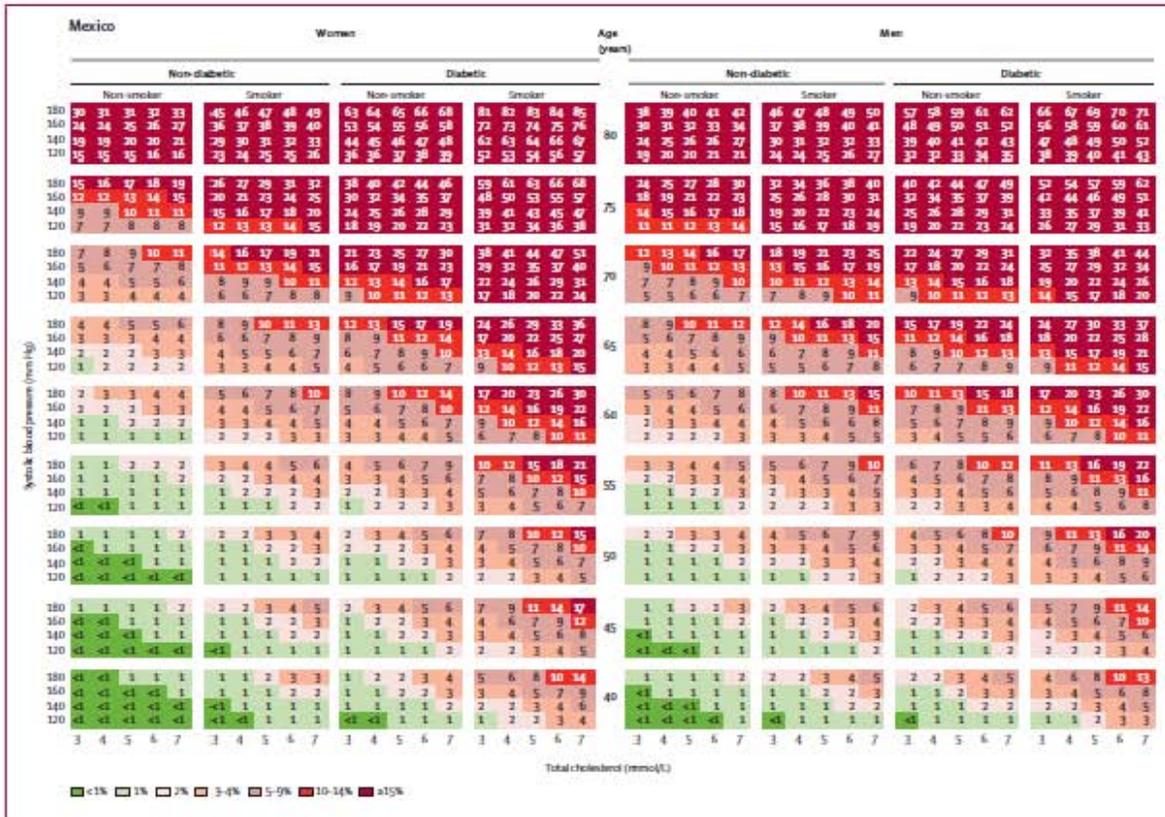
Age	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74
"Average" Male	3%	5%	7%	11%	14%	16%	21%	25%	30%
"Ideal" Male	2%	3%	4%	4%	6%	7%	9%	11%	14%
"Average" Female	<1%	<1%	2%	3%	5%	8%	12%	13%	14%
"Ideal" Female	<1%	1%	2%	3%	5%	7%	8%	8%	8%

"Ideal" risk represents	
Total Cholesterol	= 4.1 - 5.1
HDL	= 1.2 (Male), 1.4 (Female)
BP	< 120/80
No Diabetes, Non Smoker	

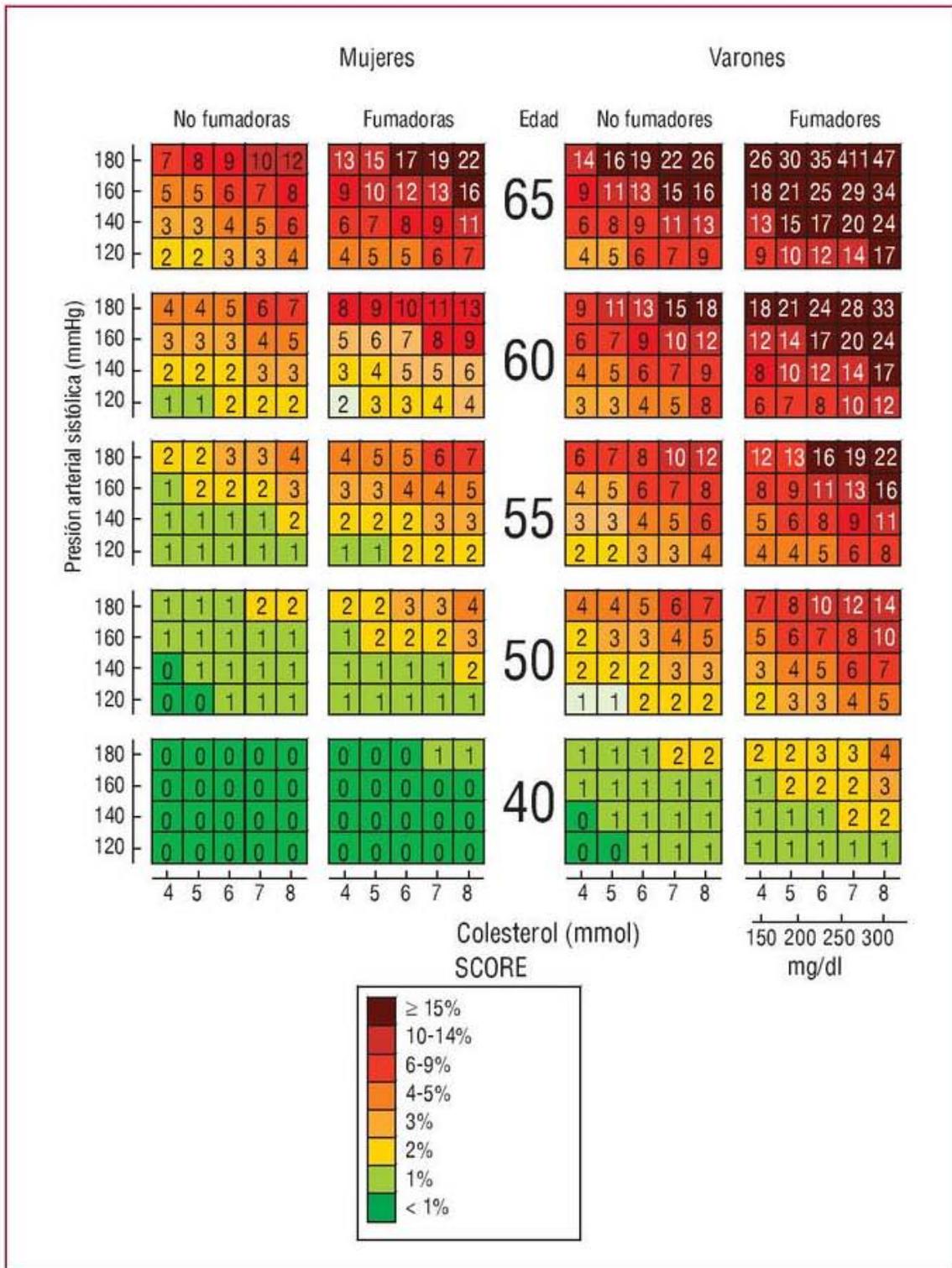
People with an absolute risk of ≥20% should be considered for treatment: with a Statin to achieve a Total Cholesterol <5 and/or LDL cholesterol <3.2 with anti-hypertensives to achieve a BP ≤160/90 (ideally ≤140/90)

from Wilson PWF, et al Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47 Dr John Bayliss

ESCALA GLOBORISK



ESCALA SCORE



ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2018												2019												2020																			
M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F																				
.....Revisión de la literatura.....																																											
Revisión protocolo					X	x	X	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X	X	X																						
Comité de ética e investigación																																											
Financiamiento																																											
Captura de pacientes											x	x	x	x	x	x			x	x	x																						
Revisión de expedientes												x	x	x	x	x																											
Resultados de laboratorio														x	x	x	x	x																									
Análisis de resultados																				x	X																						
Redacción de tesis																																											
Publicación																																											x

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio: **VITAMINA D Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN HOMBRES CON
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPICO**

Patrocinador externo (si aplica): **No aplica**

Lugar y fecha: **México D.F. a**

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio: **La deficiencia de testosterona en pacientes operados de adenomas de hipófisis no funcional representa un riesgo para la salud del hueso y las enfermedades cardiovasculares como la diabetes, hipertensión arterial, aumento de las grasas en la sangre y aumento del peso. Se ha propuesto recientemente que la vitamina D también juega un papel importante en la etiología de las enfermedades metabólicas. El objetivo de este estudio es identificar sus concentraciones de vitamina D y evaluar la probabilidad de enfermedad cardiovascular a largo plazo.**

Procedimientos: **Durante una visita habitual a la consulta externa de endocrinología, se le invitará a participar en este estudio. Si usted acepta participar le realizaremos algunas preguntas encaminadas a obtener la mayor**

	información clínica sobre su padecimiento. Se le solicitará en sus exámenes habituales una determinación de vitamina D y de forma conjunta los investigadores involucrados revisarán su expediente clínico y radiológico de forma minuciosa y recopilarán esta información en una base de datos para su posterior análisis.
Posibles riesgos y molestias:	Su participación en este estudio no implica ningún riesgo agregado a su salud, ya que lo que se realizará es la revisión de su expediente únicamente y usted recibirá el medicamento que normalmente se le brindaría.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al participar en este estudio usted tendrá un conocimiento detallado de su evolución y nos permitirá conocer algunas características que nos permitan establecer si usted puede tener aumento del riesgo de enfermedades metabólicas.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con deficiencias hormonales igual a la suya. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad serán manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento de algunas características tumorales que nos permitan valorar el funcionamiento de sus ejes hormonales y de ser posible intentar el predecir el comportamiento hormonal después del evento quirúrgico.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com

Colaboradores: Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.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

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013