

TESIS DOCTORAL

“Prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia
cardíaca estable”

Autora: Gemma Donaire Sansó

Directores: Dr. Jesús Pedro Recio Iglesias y Prof. Tomás Fernández de Sevilla

Programa de Doctorado en Medicina Interna
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2015

Firmas:

Autora

Director

Director

Gemma Donaire Sansó

Jesús Pedro Recio Iglesias

Tomás Fdez de Sevilla

A la Núria i el Martí,

Al Roger,

A mis padres.

Fue el tiempo que pasaste con tu rosa lo que la hizo tan importante.

Antoine de Saint-Exupéry

AGRADECIMIENTOS

Desde el día que decidí escribir esta tesis supe que iba a suponer un gran esfuerzo. No sólo para mí sino para mi familia y amigos que han estado a mi lado en todo momento. Por eso y por muchas cosas más quería dedicar unas líneas de agradecimiento.

En primer lugar, al equipo de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de la Vall d'Hebrón. Con especial mención al Dr Galve por permitirme realizar este trabajo y a Mila, por su generosidad y ayuda que ha hecho posible seguir adelante con este proyecto.

También quiero agradecer a mis compañeros y amigos del Hospital de PSSJD de Sant Boi por su apoyo y consejos, que me han ayudado a mantener el ánimo en muchos momentos.

A mis amigas, ellas ya saben quienes son. Por estar ahí siempre.

A Jesús Recio, agradecerte todo el apoyo; no únicamente en este trabajo sino durante mis años de residente. A pesar de las dudas y el estrés que suelen ir conmigo, siempre me empujas hacia adelante y haces que sienta que puedo hacerlo. Gracias por tu dedicación cada vez que te lo he pedido.

Por último y no por ello menos importante sino todo lo contrario, a mi familia; A mis padres, por su apoyo y su amor incondicional absolutamente en todos los pasos de mi vida. Sin vosotros nada de esto hubiera sido posible. A tu Roger, per estimar-me i per estar al meu costat en aquest viatge; i a la Núria i el Martí, per fer-me més feliç cada dia.

SUMARIO

1. Introducción.....	13
1.1.- Epidemiología de la insuficiencia cardíaca y situación actual.....	15
1.1.1.- Prevalencia.....	15
1.1.2.- Incidencia.....	17
1.1.3.- Características de los pacientes con IC.....	18
1.1.4.- Mortalidad en los pacientes con IC.....	20
1.1.5.- Hospitalizaciones por IC	25
1.2.- Fisiopatología del metabolismo fosfocálcico:.....	27
1.3.- Acciones clásicas de la vitamina D y PTH.....	36
1.4.- Otros posibles efectos de la vitamina D.....	38
1.5.- Vitamina D y patología cardiovascular.....	43
1.6.- Eficacia del tratamiento con suplementos vitamínicos.....	47
1.7.- Otras acciones de la hormona paratiroidea.....	50
1.8.- Relación entre PTH y patología cardiovascular.....	55
1.9.- PTH e insuficiencia cardíaca.....	56
1.10.- Tipos de hiperparatiroidismo.....	58
1.11.- Importancia en la práctica clínica de los factores de riesgo en IC.....	61
2. Justificación e hipótesis.....	63
3. Objetivos.....	67
4. Pacientes y método.....	71
4.1.- Diseño.....	73
4.2.- Cálculo del tamaño muestral.....	74
4.3.- Sujetos del estudio.....	74
4.4.- Variables del estudio.....	75
4.5.- Cronograma.....	83
4.6.- Análisis estadístico.....	84
4.7.- Aspectos éticos.....	85
5. Resultados.....	87
5.1.- Análisis descriptivo.....	89
5.2.- Relación entre PTH y otras variables.....	96
5.3.- Relación entre niveles de vitamina D y otras variables.....	112
5.4.- Comparación de los valores de PTH, vitamina D y calcio según edad y filtrado	

glomerular.....	118
5.5.- Identificación de potenciales pacientes candidatos de tratamiento de la alteración del metabolismo fosfocálcico.....	119
5.6.- Análisis de la supervivencia al año de seguimiento.....	120
5.7.- Análisis del número de ingresos y visitas a urgencias al año de seguimiento.....	122
5.8.- Análisis de los enfermos libres de eventos:.....	126
5.9.- Supervivencia.....	127
5.10.- Análisis de regresión logística lineal.....	127
6. Discusión.....	129
6.1.- Epidemiología, características clínicas y analíticas.....	131
6.2.- Análisis del tratamiento administrado.....	133
6.3.- Metabolismo fosfocálcico.....	134
6.3.1.- Prevalencia de PTH y vitamina D.....	134
6.3.2.- Relación con factores de riesgo cardiovascular.....	138
6.3.3.- Calcemia y fosfatemia.....	139
6.4.- Estudio hormonal y biomarcadores.....	140
6.4.1.- Renina y aldosterona.....	140
6.4.2.- NT-proBNP, TnT, PCR.....	140
6.5.- Relación con las exploraciones complementarias y la etiología.....	143
6.6.- Relación con el tratamiento farmacológico.....	144
6.7.- Valoración de pacientes tributarios a tratamiento.....	145
6.8.- Análisis de supervivencia y relevancia pronóstica.....	146
6.8.1.- Morbimortalidad.....	146
6.8.2.- Relación con PTH y vitamina D.....	147
6.9.- Implicaciones y limitaciones del estudio.....	148
7. Conclusiones.....	151
8. Anexos.....	155
8.1.- Protocolo de seguimiento de la UIC.....	157
8.2.- Aprobación del estudio por el comité ético de investigación clínica.....	159
8.3.- Aprobación del departamento de medicamentos de uso humano de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS).....	160
8.4.- Aprobación por la dirección general de ordenación y regulación sanitarias.....	161
8.5.- Consentimiento informado presentado a los pacientes.....	164

9. Bibliografía.....	167
10. Certificado de dirección.....	181
11. Sumario de abreviaturas.....	185
12. Sumario de figuras y tablas.....	189

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDÍACA:

“La insuficiencia cardíaca se define como anomalía de la estructura o la función cardíacas que hace que el corazón no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos metabolizantes pese a presiones normales de llenado (o sólo a costa de presiones de llenado aumentadas). Es un síndrome en el que los pacientes tienen síntomas (p. ej., disnea, inflamación de tobillos y fatiga) y signos típicos (p. ej., presión venosa yugular elevada, crepitaciones pulmonares y latido apical desplazado) como consecuencia de una anomalía de la estructura o la función cardíacas¹.”

1.1.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA Y SITUACIÓN ACTUAL

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema sanitario de primer orden en nuestro país. No disponemos de estudios con un diseño apropiado en España por lo que es difícil dimensionar su impacto con exactitud². Los datos procedentes de estudios realizados en países de nuestro entorno muestran que, el 2% de la población adulta padece IC, una prevalencia que aumenta con la edad de manera exponencial puesto que es inferior al 1% antes de los 50 años y se duplica posteriormente con cada década hasta superar el 8% en los mayores de 75 años³.

1.1.1.- PREVALENCIA

Los avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y el mejor control de la presión arterial han conseguido reducir la mortalidad en estos pacientes, a expensas de que los supervivientes desarrollen disfunción ventricular izquierda⁴.

En España sólo se han realizado dos estudios sobre la prevalencia de la IC de base poblacional. El estudio PRICE (PREvalencia de la IC en España, realizado entre los años 2004 y 2005) (*Figura 1*)⁵ realizado en 15 centros ambulatorios españoles; se incluyeron pacientes mayores de 45 años que cumplieran criterios diagnósticos clínicos de IC según los criterios de Framingham (realizado por el médico de atención primaria y confirmado por un especialista en Cardiología) y también se recogieron datos ecocardiográficos. Se evaluaron 1776 personas con media de edad de 64 años, eran varones el 44%. La prevalencia fue del 6,8% (intervalo de confianza (IC) del 95% 4-8,7%) similar en hombres y en mujeres (por edades la prevalencia fue del 1,3% (0,4%-2,1%) entre los 45 y 54 años; el 5,5% (2,4-8,5%) entre 55 y 64 años; el 8% (4,2%-11,8%) entre 65 y 74 años, y el

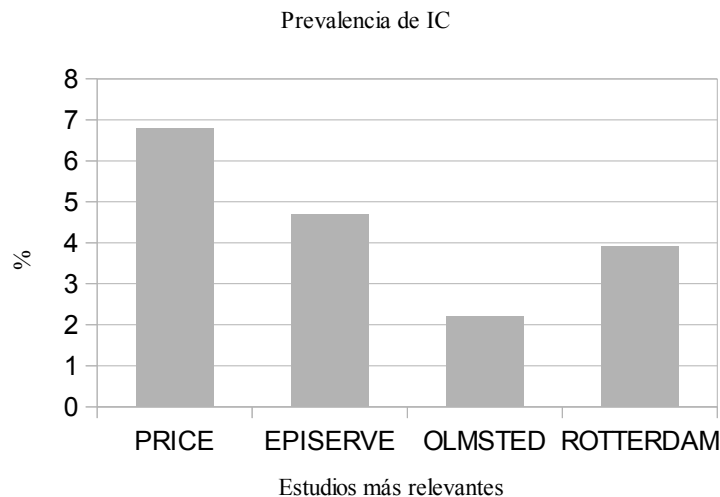
INTRODUCCIÓN

16,1% (11%-21,1%) en personas de 75 o más años). La selección inicial de los centros participantes no fue de forma aleatorizada por lo que podría haberse generado un sesgo de selección.

El segundo estudio a destacar es el estudio EPISERVE ⁶. En este estudio se pretendía caracterizar el perfil clínico y el grado de cumplimiento de las guías de práctica clínica en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con IC atendidos por diferentes especialidades. Se incluyeron un total de 2249 pacientes con una edad media de 72 años y predominio de varones (55%). El criterio diagnóstico fue clínico. La prevalencia se estimó del 2% en atención primaria, el 17% en cardiología y el 12% en medicina interna. La prevalencia total fue del 4,7%. Sin embargo este estudio también tiene limitaciones como son la realización de un muestreo no aleatorio, la diferencia en la procedencia de los pacientes según diferentes especialidades y que no todos los pacientes disponían de ecocardiograma.

Otros estudios de ámbito regional en nuestro país han mostrado cifras similares: un estudio realizado en Asturias basado en una muestra de 391 pacientes diagnosticados de IC por un cardiólogo mostró una prevalencia del 5% en personas de 40 o más años con una acusada variación etaria (<1% en 50 años y 18% en >80 años), Gallego-Catalan y cols describen en Zaragoza una prevalencia del **6,3%** en mayores de 65a y del 8,5% en mayores de 75. Otros, basados en registros informáticos con codificación de diagnósticos según el sistema CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades), muestran cifras inferiores con una prevalencia del 1% en Lérida (mayores de 14 años) y del 0,69% en Madrid⁷.

Figura 1. Estudios europeos de prevalencia de insuficiencia cardíaca



INTRODUCCIÓN

En general, los estudios españoles muestran unas cifras totales de prevalencia más altas que en otros países occidentales. En los Estados Unidos de América (EUA) (Rochester Epidemiologic Project in Olmsted County, MN, 2003) la prevalencia total fue del 2,2% (hasta el 8,4% en mayores de 75 años)⁸. El estudio Rotterdam (Países Bajos) realizado con 2267 pacientes con edad media de 69 años, en el que el diagnóstico de IC fue clínico, se observó una prevalencia total del 3,9%⁹.

Esta diferencia puede ser debida a la disparidad de las poblaciones estudiadas y a las peculiaridades metodológicas de los distintos trabajos. A pesar de ello, se espera un gran aumento en la prevalencia debido a la tendencia a la cronicidad de la enfermedad, el envejecimiento poblacional y el mejor control y persistencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, enfermedad coronaria y obesidad que también están en aumento^{10,11}. Se calcula que 6,6 millones de pacientes padecen IC en la actualidad, pero que alcanzará cerca de 10 millones en el año 2030 y que sus costes se habrán triplicado con respecto a 2010. Se calcula en 76 millones los pacientes que viven con factores de riesgo para desarrollar IC¹².

1.1.2.- INCIDENCIA

La incidencia de la IC también ha ido en aumento con el paso de los años y presenta variaciones en función de la edad y del género. En EUA la incidencia global de IC se sitúa entorno a 1-5 por 1000 personas-año según la cohorte estudiada. El Framingham Heart Study mostró que la incidencia aumentaba con la edad, desde 3/1000/año en hombres entre 50-65 años, 10 por 1000 personas-año en > 65 años y hasta 37/1000/año en edades comprendidas entre 80 a 89 años, siendo menor en mujeres (5,64/1000 varones vs 3,27/1000 personas año en mujeres), dos veces mayor en los pacientes hipertensos y cinco veces mayor en los que han tenido un infarto de miocardio previo¹³. El estudio realizado en Minnesota (Olmsted County) estudió los casos potenciales de IC entre 1979 y 2002 en dicha población, basándose en registros de datos del International Classification of Diseases Ninth Revision; posteriormente un equipo de enfermería especializado revisó los pacientes que cumplían criterios de Framingham y fueron incluidos en el estudio; un total de 1063 casos. Se determinó una incidencia de 3,78 en varones y 2,89/1000 personas-año en mujeres⁸.

En Europa, los resultados han mostrado que en el Reino Unido la incidencia de IC en mayores de 25 años es de 1,3 nuevos casos por mil habitantes y año, con un incremento con la edad que llega hasta 11,6 casos por mil habitantes y año¹⁴. En España, un estudio realizado en Cádiz mostró un aumento de la incidencia entre los años 2002 y 2007, que pasó de 2,96 a 3,9 por 1000 persona/año

INTRODUCCIÓN

(RR = 1.32; $p < 0.01$). Para cada año, la incidencia de IC en los hombres superó a la de las mujeres en aproximadamente 20 casos por 100 000 paciente/años (RR = 1.05; $p < 0.05$)¹⁵.

Los datos disponibles parecen indicar que, a pesar del aumento de la prevalencia, la incidencia se mantiene estable e incluso decrece en ciertos grupos^{16,17,18}. Se ha observado que la incidencia presenta un efecto meseta que podría ser debido a una disminución de la incidencia en pacientes más jóvenes mientras que se produce un aumento en los de mayor edad^{16,19}. El mejor control de los factores de riesgo de desarrollar IC como la HTA y la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica hace que el desarrollo de la IC se produzca en edades más tardías.

1.1.3.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON IC

Debido al gran impacto social y sanitario de la enfermedad, en los últimos años se han publicado los resultados de diferentes estudios en España que muestran las características demográficas y clínicas de la población con IC (Tabla 1).

En conjunto, en España, podemos concluir que los pacientes se agrupan en dos patrones clínicos. Los trabajos realizados en pacientes procedentes de Atención primaria o Medicina Interna (EPISERVE, GALICAP, CARDIOPRESS) suelen ser pacientes de mayor edad, con mayor comorbilidad y predomina la cardiopatía hipertensiva con FEP (fracción de eyección preservada). En el estudio GALICAP el número medio de factores de riesgo cardiovascular fue del 1,70 (significativamente mayor en varones (1,81) que en mujeres (1,60)) y el 10% no presentaban ningún factor de riesgo. Sin embargo, en aquellos trabajos realizados en enfermos controlados por cardiólogos (BADAPIC, INCA) los pacientes suelen ser más jóvenes, mayor frecuencia de varones, mejor grado funcional, predomina la cardiopatía isquémica y presentan mayormente una FE reducida.

INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Características de los pacientes con IC en estudios ambulatorios.

Autor/Estudio (Año de publicación y territorio)	Procedencia	Edad (años) Sexo	Etiología	Comorbilidades	Sujetos (N)
González-Juanatey y cols/ EPISERVE ⁶ (2008) (España)	- Atención primaria - Cardiología - Medicina Interna	71 a 55% varones	- Hipertensiva (AP) (39%) - Isquémica (Cardiología) (39%) - Valvular (8%)	HTA (76%) FA (46%) DM (38%) DLP (50%) Obesidad (64%) Anemia (27%) IR (7%)	N=2249
M Anguita y cols/ BADAPIC ²⁰ (2004)(España)	- Cardiología	66 a 67% hombres	- Isquémica (41%) - HTA (19%) - MCD (17%) - Valvular (17%)	HTA (54%) DLP (35%) DM (30%)	N=3909
Otero y cols/ GALICAP ²¹ (2007) (Galicia)	- Atención primaria	76a 52% mujeres	- Isquémica (31,5%) - Hipertensiva (35,8%) - Valvular (24,5%)	HTA (82%) FA (49%) DLP (47%) DM (32%) Obesidad (37%)	N=1195
Roca y cols/ CARDIOPRESS ²² (2007). (España)	- Atención primaria	73a 50,5% hombres	- HTA (75%) - Isquémica (40%)	HTA (84%) DLP (59,2%) DM (34,9%) Arteriopatía (28,6%)	N=847
Otero y cols/ INCA ²³ (2009)(España)	- Atención primaria - Cardiología	71a 55,6% hombres	- HTA (56%) - Isquémica (31,5%) - Valvular (19%) - MCD (17%)	HTA (76%) FA (37%) DM (35,4%) EPOC (22%) Anemia (15%) IR (9%)	N=2161
Salvador y cols/ Estudio Europeo Ambulatorio ²⁴ (2004) (Francia/Alemania/España)	- Cardiología	68a (71/65/69 respectivamente) 62% hombres (66%/66%/65%)	- Isquémica (40%/41%/26%) - HTA (11%/16%/43%)	HTA 71% (62/73/73%) DM 28% (22/28/32%) DLP 26% (27/32/20%)	N=1252
K.K. Ho y cols/ Framingham Heart Study ²⁵ (1993)(EUA)	Casos incidentes de IC en la comunidad	70a 51% hombres	- Isquémica (54%) - HTA (24%) - Valvular (16%)	HTA (74%) DM (19%)	N = 652

AP: Atención primaria, DLP: Dislipemia, DM: Diabetes mellitus, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FA : Fibrilación auricular, HTA: Hipertensión arterial, IR: Insuficiencia renal, MCD: Miocardiopatía dilatada.

Adaptado de Sayago-Silva y cols. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. Revista Española de Cardiología.2013;66:649-656.

INTRODUCCIÓN

Un estudio europeo realizado en 2004 examina las características clínicas y el manejo de 1.252 pacientes ambulatorios seguidos por cardiólogos diagnosticados de insuficiencia cardíaca (IC) en 3 países (España, Francia y Alemania). Hubo diferencias entre los países respecto a la etiología reportada de IC siendo en España la cardiopatía hipertensiva la más relevante; al contrario que ocurre con los otros países ($p < 0,0001$), aunque la tasa de pacientes con infarto de miocardio previo era similar (Francia, el 63,7%; Alemania, el 69,5%, y España, el 65%)²⁵.

Finalmente, en el Framingham Heart Study la edad de los pacientes en los casos de IC de nueva aparición fue aumentando con los años y las mujeres tendían a ser de mayor edad. Se observaron diferencias en cuanto a la etiología en función del sexo. La cardiopatía isquémica fue menos frecuente en mujeres (OR 0,55 tras ajustar por edad; 95% CI, 0,40-0,76) y se observó un aumento de la prevalencia con el paso de los años (desde el 22% en los años 50 hasta el 68% en la década de los 80, $p < 0,005$). La patología valvular (16%) fue, en cambio, más frecuente en mujeres (OR 1,88; 95% CI, 1,23-2,88) y con un descenso en su prevalencia con el tiempo (16% vs 10% respectivamente, $p < 0,005$). La frecuencia de casos de IC atribuida a hipertensión (24%) arterial fue similar en ambos sexos y no se observaron cambios en la prevalencia en el periodo estudiado²⁵.

1.1.4.- MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON IC

La ICC es la principal causa de ingresos médicos en pacientes de más de 65 años. A pesar de que las tasas de mortalidad ajustadas por la edad están disminuyendo en España, el número de defunciones por IC ha estado aumentando, con una cierta estabilización en los últimos años, probablemente debido al aumento del tamaño poblacional y el progresivo envejecimiento²⁶.

En Europa las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte (40% del total) mientras que en España son la segunda después del cáncer^{27,2,28}.

Los avances en el tratamiento de la IC ha mejorado el pronóstico de los pacientes pero no ha conseguido evitar que la mortalidad siga siendo demasiado alta. En los Estados Unidos de América los certificados de defunción han mostrado que en el 20% de los fallecimientos se consideró la IC como causa fundamental de la muerte²⁹.

INTRODUCCIÓN

Tabla 2. Resumen de los principales estudios sobre mortalidad en IC.

Autor/Estudio (año de realización)	Sujetos (N)	Supervivencia o Mortalidad	Factores relacionados con peor pronóstico
CASOS INCIDENTES			
Ho y cols/ Framingham Heart Study ²⁵ (1948-1988)	N= 652 <i>467 casos prevalentes (tras 90 días pasado el episodio de IC)</i>	S 1 año = 57% varones/64% mujeres S 5 años = 25% varones/38% mujeres <i>S 1 año = 79% varones/88% mujeres S 5 años = 35% varones/53% mujeres</i>	Varones: IC valvular Mujeres: DM, alteraciones ECG (BRIHH/HVI) Edad avanzada (cardiopatía isquémica mejor pronóstico) <i>Sexo masculino Edad avanzada</i>
Henkel y cols/ Olmsted County ³² (1979-2002)EUA	N=1063	S 5 años = 45%	Edad avanzada, sexo masculino, DM, tabaquismo, ERC
Cowie y cols (1997) ¹⁴ Reino Unido	N= 220	S 1 año = 62%	Edad avanzada, ERC, tensión arterial, crepitantes pulmonares
CASOS PREVALENTES			
Schocken y cols/ NHANES-I (1971-75/1982-86) ³³ EUA	N= 14407 (diagnóstico reportado por el paciente)	M a los 10 años en edades 65-74 años = 65% (71,8% varones, 59,5% mujeres) M global 43% M 10 años = 42,8%	Edad avanzada, género masculino
Mosterd y cols/ Rotterdam ³⁴ (1996-1998), Países bajos	N= 181 Estudio poblacional	S 1 año = 90% S 5 años = 60%	Edad avanzada, género masculino, DM ERC, AcxFA (mejor pronóstico: tensión elevada, mayor IMC)
Anguita y cols/ BADAPIC ²⁰ (2000-2002), España	N= 3909 Unidad especializada IC	S 2 años = 87% M 1 año = 6%	Edad, FE reducida
Vázquez y cols/ MUSIC ³⁰ (2003-2004), España	N= 992 Unidad especializada IC. Multicéntrico	M a los 3,5 años = 27%	Seattle Heart Failure Risk Score (Escala de riesgo MUSIC: cálculo de mortalidad en pacientes ambulatorios con IC; en función de determinadas variables pronósticas)
Pons y cols ³¹ (2001-2008), España	N= 960 Unidad especializada IC.	M 1 año = 7,1% M a los 3 años = 36,6%	Edad, sexo masculino, tiempo de evolución, DM, ERC, vasculopatía, peor FE, etiología isquémica, fragilidad

INTRODUCCIÓN

Continuación tabla 2.

PACIENTES INGRESADOS POR IC			
MacIntyre K y cols ³⁵ (1986-1995), Reino Unido	N = 66547 (ingresados por IC de novo). Estudio poblacional	M 1 año = 44,5% M 5 años = 76,5% M 10 años = 87,6% M a los 10 años en edades 65-74 años = 89% varones, 86% mujeres)	Edad avanzada (cardiopatía isquémica , ACxFA mejor pronóstico)
Permanyer y cols ³⁶ (1998), España	N= 256. Unicéntrico	M 1,5 años = 46%	Edad avanzada, la insuficiencia cardíaca grave o antigua y la comorbilidad
Varela- Roman y cols ³⁷ (1991-1998), España	N = 229 Unicéntrico	M 1 año = 20% M 5 años = 50%	Edad avanzada, DM, presencia de tercer ruido, NYHA IV, cardiomegalia, edema alveolar en radiografía torácica

ACxFA: fibrilación auricular, BRIHH: bloqueo rama izquierda Haz de His, DM: diabetes mellitus, ECG: electrocardiograma, ERC: enfermedad renal crónica, FE: fracción de eyección, HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo, IC: insuficiencia cardíaca, IMC: índice de masa corporal, M: mortalidad, S: supervivencia.

La tabla 2 muestra los resultados de estudios que evalúan la mortalidad en casos incidentes de IC en la comunidad. El Framingham Heart Study mostró una supervivencia media de 1,66 en varones y 3,17 en mujeres. No se objetivaron cambios en la supervivencia global durante los 40 años de seguimiento, una posible explicación puede ser el hecho de que el uso de vasodilatadores y trasplante cardíaco no estaba aún completamente instaurado.

Por lo que se refiere a la supervivencia en los casos prevalentes de IC, suele ser mayor que en los enfermos con IC de nueva aparición. El estudio NHANES-I (National Health and Nutrition Examination Survey), un estudio de base poblacional realizado en los EUA en pacientes con IC y con un período de seguimiento de 10 años, mostró una tasa de mortalidad inferior a la obtenida en el Framingham Heart Study. Esta diferencia puede ser atribuible a que los casos de insuficiencia cardíaca se recogieron según cuestionarios que reportaban los mismos pacientes (en función de haber sido diagnosticados de IC previamente) y también a los avances en el tratamiento farmacológico entre ambos estudios. El estudio europeo Rotterdam también mostró una supervivencia mayor. Los trabajos españoles como el BADAPIC o el MUSIC, ambos realizados con pacientes ambulatorios controlados en clínicas especializadas en IC; muestran unas tasas de mortalidad inferiores. Pons y cols también realizaron un estudio similar en el que la mortalidad fue algo mayor, si bien los pacientes tenían peor clase funcional, mayor edad, menor insuficiencia renal y peor fracción de eyección respecto al estudio MUSIC.

INTRODUCCIÓN

Sin embargo, tal y como se refleja en la tabla 2, si comparamos estos resultados con aquellos realizados en pacientes ingresados la mortalidad aumenta, principalmente tras el primer mes del ingreso. Destacan las cifras de supervivencia en el estudio de Varela y cols más elevadas, si bien, los pacientes eran más jóvenes que en los otros trabajos (66 años vs 75 años en el trabajo de Permanyer y cols).

Así pues hemos de concluir que para interpretar adecuadamente esta información cabe diferenciar en primer lugar si los pacientes han sido estudiados en consultas ambulatorias o durante un ingreso hospitalario y en segundo lugar si estamos ante un estudio poblacional de casos ya prevalentes o bien en estudios donde se determina los nuevos casos de IC en los que la mortalidad en los primeros meses es más elevada.

En conjunto, las tasas globales de mortalidad han disminuído con el paso de los años a costa de una mejora en el tratamiento instaurado en las últimas décadas mediante la introducción de IECAs, bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona y terapia de resincronización. En Europa; España, Francia, Alemania y Grecia son los países en los que se ha visto mayormente reflejada esta tendencia(Laribi et al., 2012). Algunos estudios muestran una mejora global de la mortalidad más relevante en hombres que en mujeres^{17,38} y postulan que quizá se deba a que las mujeres presentan una tasa de mortalidad global inicial inferior a aquella en varones y por lo tanto las mejoras en el tratamiento se ven escasamente reflejadas en los datos⁸.

Aún así, la IC representa una de las principales causas de muerte debido al aumento de la prevalencia de la enfermedad y el envejecimiento de la población.

En España hay diferencias según las regiones estudiadas; la mortalidad por IC es muy similar a la descrita para otras enfermedades cardiovasculares y podría deberse a determinantes como el factor socio-económico, la actividad física y a los diferentes hábitos dietéticos^{39,26}. Se han evidenciado mayores tasas de mortalidad ajustadas por edad en Andalucía, Murcia, Canarias, Comunidad Valenciana y Baleares; y menores en Madrid, Castilla y León, Navarra y la Rioja; siendo las más elevadas en el sur y noroeste de España.

INTRODUCCIÓN

1.1.4.1.- Mortalidad de la IC según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:

La fracción de eyección disminuída se ha relacionado con una peor evolución en pacientes con IC aunque existen discrepancias en diferentes estudios. Los pacientes con FE preservada son con mayor frecuencia en mujeres, de mayor edad, con menor cardiopatía isquémica y con una mayor tendencia a presentar hipertensión arterial. Los resultados sobre la supervivencia en pacientes con IC según la FE siguen siendo incongruentes⁴⁰. Se ha asociado la IC con FE preservada con una menor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular y coronariopatía siendo principal causa de muerte de origen no-cardiovascular (principalmente ligada a la edad) a diferencia de la más alta frecuencia de cardiopatía isquémica en la IC con FE disminuída³². En general, los pacientes con IC con FE preservada tienen un menor riesgo de muerte por causa cardiovascular pero no a una menor mortalidad global⁴¹.

Sin embargo, los datos registrados en estudios poblacionales difieren de la obtenida en ensayos clínicos como el DIG o el CHARM en el que los pacientes son más jóvenes, con mayor frecuencia de cardiopatía isquémica y con mayor mortalidad de causa cardiovascular. Del mismo modo es la IC con FE deprimida la que se relaciona con la mortalidad, de manera que la presencia de una FE <45% se asociaba con un aumento del 15% del riesgo^{32,42}.

1.1.4.2.- Factores de riesgo de mortalidad por IC:

En los EUA, el estudio Framingham evidenció un peor pronóstico asociado a la IC de etiología valvular, a la presencia de diabetes, mayor edad y a la existencia de alteraciones en la conducción cardíaca. El Cardiovascular Health Study realizado con pacientes de edad avanzada observó una mayor mortalidad en aquellos pacientes con peor fracción de eyección si bien la mayoría se encontraban con FE conservada⁴³.

En Europa, un estudio realizado en Italia (CASTLE) mostró que los factores relacionados con la mortalidad fueron la edad, el género masculino, el antecedente de cardiopatía isquémica, la hipertrofia ventricular, la diabetes, la hiponatremia y la frecuencia cardíaca (no evaluó la fracción de eyección)⁴¹. Otras publicaciones europeas se describen en la tabla 2. Destaca el trabajo de Mac Intyre en el que la cardiopatía isquémica se relacionó con un mejor pronóstico (resultados similares al estudio Framingham) y la supervivencia mejoró a lo largo de los años, probablemente tras la introducción de los IECA así como el mejor pronóstico en aquellos que presentaban fibrilación auricular, probablemente relacionado con una FE preservada.

En España, observamos que la mayoría de los trabajos también relacionan la edad y el género masculino con un peor pronóstico, así como una mayor comorbilidad como la diabetes o la ERC y

INTRODUCCIÓN

la IC avanzada (Tabla 2).

Existe un creciente interés en determinar cuáles son los factores pronósticos que nos pueden ayudar a catalogar aquellos enfermos de IC con mayor riesgo y realizar un seguimiento y tratamiento ajustado a las características de cada paciente. Además de aquellos factores clínicos y ecocardiográficos relacionados con la mortalidad citados previamente, existe un creciente interés en evaluar aquellos marcadores o datos analíticos que se relacionen con la evolución de la enfermedad. Entre ellos, se encuentran marcadores hormonales como la vitamina D o la PTH que a pesar de los resultados dispares de los diferentes estudios realizados, parecen tener un papel en la evolución de nuestros enfermos tal y como se ha demostrado en otras patologías como la insuficiencia renal.

1.1.5.- HOSPITALIZACIONES POR IC

En España, al igual que en EUA⁴⁴, la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años sigue siendo la IC, por delante de la enfermedad coronaria y el ictus y supone el 5% de todas las hospitalizaciones. Según Rodríguez- Artalejo y cols. en nuestro país se producen cerca de 80.000 ingresos hospitalarios por IC cada año. Al igual que la prevalencia, el número de ingresos por IC ha aumentado en los últimos años, principalmente debido al envejecimiento de la población. El ingreso hospitalario parece ser más frecuente en mujeres que en varones⁴⁵.

La historia natural de la insuficiencia cardíaca está definida por las descompensaciones de la misma, que suelen tener un patrón bimodal con mayor número de ingresos tras los 3 primeros meses del diagnóstico (30% de las rehospitalizaciones en IC) y en fase terminal de la enfermedad (50%)⁴⁶ y está directamente relacionada con la duración y la frecuencia de las hospitalizaciones⁴⁷. Asimismo también muestran un claro patrón estacional y son mucho más frecuentes en invierno que en verano⁴⁷. En contra de estos datos, en un estudio realizado en China durante un periodo de 10 años evidenció un aumento del número de admisiones en los meses de diciembre y agosto comparado con los meses de primavera y otoño. Se observó una relación de los niveles de sodio bajos en sangre con los ingresos por IC en los meses de verano⁴⁸.

En España, en el periodo entre 1980 y 1993 se observó un aumento del 71% de las admisiones por IC y del 47% (de 348/100.000 en 1980 a 511/100.000 en 1993) de la tasa de hospitalización por IC⁴⁵. El INS (Instituto Nacional de Estadística) recoge desde el año 2003 los datos de hospitalización por IC como diagnóstico principal. Entre 2003 y 2011 se observó un incremento de

INTRODUCCIÓN

un 26% de los ingresos en mayores de 65 años, en un período en que la población de esta franja de edad creció un 13%^{2,49}.

Por su elevada prevalencia, la IC supone un importante coste sanitario, en un estudio realizado en 1997 se determinó que los pacientes con IC consumían entre un 1.8 y un 3.1% del presupuesto sanitario público⁵⁰. Datos más recientes procedentes de un estudio multicéntrico que incluía a 374 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática calculó un coste total entre 12.995 y 18.220 euros por paciente y año en el año 2010. El gasto sanitario representaba entre el 26,7 y el 37,4% de los costes. Además se observaron diferencias estadísticamente significativas en los costes totales entre los pacientes en clase funcional II y los de clases III – IV⁵¹.

Al analizar las causas de ingreso hospitalario por IC, este suele deberse a descompensaciones de la enfermedad debido a factores precipitantes. Muchos de ellos son previsibles y corregibles con un seguimiento estrecho del paciente. En el trabajo realizado por Hermida A y cols en 209 pacientes ingresados por IC, la infección respiratoria fue el principal causante de la descompensación (60% en pacientes con FEVI disminuída y 47,6% en pacientes con FEVI conservada) seguido del síndrome anémico (20%), las taquiarritmias (10%) y la cardiopatía isquémica (10-6%). La crisis hipertensiva fue responsable del 2,9% y el incumplimiento terapéutico del 10%. Los pacientes tenían como factor común la edad avanzada (media 78 años) y elevado porcentaje de comorbilidades asociadas (87% de los pacientes)⁵².

Además, la mortalidad asociada al ingreso hospitalario es muy elevada (entre el 9,5% hasta 11% en pacientes más ancianos) y es peor que aquella asociada a otras enfermedades más temidas como por ejemplo el síndrome coronario agudo⁵³. En el estudio ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) en USA, 263 hospitales notificaron una tasa media de mortalidad hospitalaria entorno el 4,2% entre los años 2001 y 2003⁵⁴; y en otro estudio realizado en Ontario, Canada, la mortalidad objetivada fue del 12.6% (1992) y se mantuvo estable durante el periodo de tiempo estudiado (12.3% en año 2000)⁵⁵. Esta escasa mejoría en la mortalidad hospitalaria en el tiempo podría explicarse por el hecho de que también se ha reducido la estancia hospitalaria, siendo quizás inferior la mortalidad extrahospitalaria en consecuencia de los avances terapéuticos.

La edad por encima de 75 años, la peor clase funcional, la insuficiencia biventricular y las comorbilidades se conocen como predictores independientes de muerte a los 18 meses del ingreso hospitalario, alcanzando la mortalidad hasta el 46%³⁶.

1.2.- FISIOPATOLOGÍA DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO:

1.2.1.- IONES

1.2.1.1.- Calcio (Ca⁺⁺):

El calcio es uno de los iones más importantes en el organismo. En el adulto el calcio corporal total asciende a unos 1200mg y más del 90% está fijo en los huesos, unido al fósforo formando cristales de hidroxiapatita y el resto en los líquidos extra e intracelular. La homeostasis del calcio es regulada a través de flujos bidireccionales de calcio y fósforo en los órganos diana y son controlados por una serie de hormonas como la parathormona (PTH), la 1,25 dihidroxid3 y la calcitonina.

En la circulación sanguínea está presente en tres formas:

- Libre ionizado 50%: es la porción biológicamente activa y está sometida al estricto control hormonal principalmente por la PTH.
- Formando complejos con citrato, lactato, fosfatos, sulfato, heparina y bicarbonato (5-10%). Junto con el calcio iónico constituyen la fracción difusible o ultrafiltrable del calcio.
- Calcio unido a proteínas (40-45%): forma la fracción no difusible. Principalmente unido a la albúmina y el resto a las globulinas.

Existe una regulación físico-química independiente de la regulación hormonal. Las concentraciones séricas de proteínas (albúmina) afectan a la concentración total de calcio aún cuando el calcio iónico es normal. También en las alteraciones agudas del pH donde la acidosis aumenta el calcio ionizado al disminuir su unión a proteínas. Existe una fórmula para corregir los niveles de calcio en función de la albúmina:

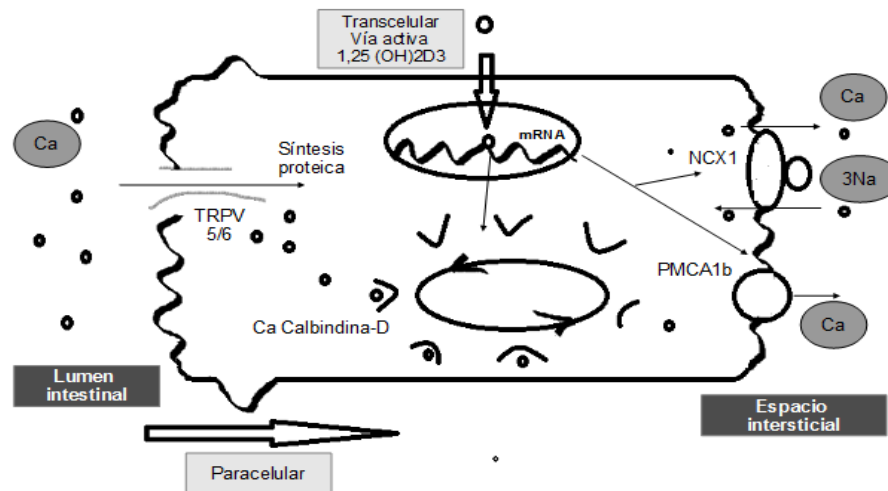
$$\text{Calcio corregido (mg/dL)} = \text{Calcio medido (mg/dL)} + 0,8 [4 - \text{Albúmina sérica (g/dL)}]$$

El calcio realiza funciones fundamentales en varios procesos fisiológicos (descritas en la tabla 3). Otras acciones se continúan estudiando como su acción a nivel cardiopulmonar, en la apoptosis y en el fenómeno patológico de isquemia-reperfusión.

INTRODUCCIÓN

En condiciones normales el 30-40% (400mg) se absorbe en los intestinos y el resto se elimina en la excreción fecal junto con las secreciones intestinales (200mg) siendo la absorción neta de unos 200mg/día. Se absorbe principalmente a nivel de duodeno y en menor medida en yeyuno e íleon. Existen dos mecanismos; 1) absorción activa vía transcelular mediado por calcitriol y 2) de forma pasiva paracelular, saturable, a través de uniones herméticas entre las células, impulsado por gradiente electroquímico. La absorción activa depende de diferentes moléculas transportadoras activadas por el VDR y se produce en tres etapas. 1) entrada de calcio a través de los canales epiteliales de calcio: TRPV6 (transient receptor potential vanilloid 6), localizados en el borde del cepillo; 2) unión del calcio a la calbindina (CaBP-9k) difundiendo hasta la membrana basal y 3) mediante una vía Ca^{2+} ATPasa ATP dependiente (PMCA1b) que expulsa calcio a través de membrana basocelular hacia el líquido extracelular⁵⁶. Estudios en ratones que presentaban una inactivación en los genes que sintetizan estas proteínas no presentaban claramente un déficit en la absorción del calcio intestinal por lo que se intuye que hay otros mecanismos implicados. Se ha descrito otros transportadores como la claudina 2 y 12⁵⁷.

Figura 2. Mecanismo de absorción del calcio.



Adaptado de: Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner 2011; 3;4:165-182

Una vez en el torrente sanguíneo el calcio difusible es filtrado por el riñón reabsorbiéndose hasta el 90% y un 2% será eliminado en la diuresis. En el túbulo contorneado proximal se reabsorbe el 50% de forma pasiva (por los espacios intercelulares por diferencia de concentración) y en menos porcentaje de forma activa vía transcelular (mediante la bomba Na-K ATPasa). La rama ascendente gruesa del asa de Henle reabsorbe un 20% del calcio restante controlado por la PTH y finalmente a nivel del túbulo contorneado distal llega el 15% y se reabsorbe de forma activa vía transcelular

INTRODUCCIÓN

dependiente de PTH y vitamina D. Esta última vía es crítica cuando los aportes de calcio son bajos⁵⁷. A diferencia de la absorción intestinal, las moléculas implicadas en el riñón son TRPV5, CaBP-9k y CaBP-28k, NCX1 y PMCA1b.

1.2.1.2.- Fósforo (P):

Las concentraciones normales de fósforo en el organismo son de 700g, de los cuales el 85% está en los huesos unido al calcio y el 15% en los tejidos y líquidos corporales. El fósforo extraóseo es fundamentalmente intracelular y un pequeño porcentaje inorgánico, el resto se encuentra unido a proteínas, lípidos e hidratos de carbono. Sus funciones se describen en la tabla 3.

Circula el 10% ligado a proteínas y 90% libre o unido a aniones. Tiene una amplia distribución en los alimentos por lo que su déficit es muy poco frecuente.

Un adulto ingiere unos 1400mg/ día de los cuales se absorbe el 60% en el intestino delgado tanto por difusión pasiva como mediante transporte activo mediado por vitamina D activa. Se absorbe como ortofosfato o fosfato inorgánico tras hidrolización de fosfoproteínas y fosfoazúcares. Se elimina por heces unos 500mg/ día. A nivel renal es absorbido en el túbulo contorneado proximal dependiente del sodio (se excreta por la orina unos 900mg/día).

1.2.1.3.- Magnesio (Mg⁺⁺):

Principalmente intracelular e interviene en múltiples funciones celulares (tabla 3). Una dieta normal contiene unos 300mg de los cuales se absorbe un 30-35%. La mayoría se almacena en los huesos (65%) y el resto en músculo estriado, hígado, cerebro, riñón y bazo. Se absorbe a nivel intestinal y se excreta por la orina, sudor y leche materna. La principal forma es ionizada (55-65%) y el resto ligada a proteínas o en forma de complejos.

INTRODUCCIÓN

Tabla 3. Características de los principales iones.

IONES	Calcio	Fósforo	Magnesio
Niveles adecuados	8,5 y 10,5mg/dL	2,5-4,5 mg/dL	1,9 a 2,1mg/dL
Requerimientos diarios	1000-1300mg/día	1400mg/día	300mg/día
Alimentos ricos en el elemento	Lácteos, almendras, pescado azul, pulpo, acelgas, lechuga, espinacas, escarola	Quesos, sardinas, mariscos, chocolate, huevo, yogur, carnes	Espinacas, col, frutos secos y semillas, pescado, frijoles, cereales, lácteos, plátanos, aguacate, chocolate
Acciones	<ul style="list-style-type: none"> a) Excitabilidad neuromuscular b) Coagulación sanguínea c) Procesos secretores (gastrina) d) Integridad de la membrana e) Transporte en la membrana plasmática f) Reacciones enzimáticas g) Liberación de hormonas y neurotransmisores h) Acción intracelular (segundo mensajero) i) Mineralización ósea 	<ul style="list-style-type: none"> a) Regulación de enzimas b) Integridad funcional de las células y procesos orgánicos c) Aporte de oxígeno a los tejidos d) Almacenamiento de energía 	<ul style="list-style-type: none"> a) Adhesión celular b) Activación de membrana c) Transporte de membrana d) Transmisión de impulso nervioso e) Contracción muscular f) Control del metabolismo fosfocálcico, de la vitamina D, de la calcitonina y de la PTH

1.2.2.- HORMONAS ENCARGADAS DE LA REGULACIÓN

1.2.2.1.- Fibroblast Grow Factor (FGF) 23:

Un factor involucrado en la homeostasis del fósforo es el FGF23, producido por osteoblastos que induce la fosfatúria. También es responsable de la supresión de 1-alfa-hidroxilasa y de la PTH produciendo un aumento de los niveles de 1,25(OH)2D3. La expresión de FGF23 es regulada por 1,25(OH)2D3 y VDR. Al igual que la PTH el FGF23 puede suprimir los co-transportadores Na/Pi-2a y 2b en intestino y riñón inhibiendo la reabsorción de fósforo. Además, el FGF-23 presenta efectos directos en el corazón a través de sus receptores en el miocardio, estimula el remodelado cardíaco y participa en la fisiopatología de la IC. Niveles elevados de PTH pueden estimular la secreción de FGF-23 en pacientes con insuficiencia cardíaca⁵⁸.

1.2.2.2.- Hormona paratiroidea (PTH):

Es una hormona polipeptídica secretada en las glándulas paratiroides compuesta por 84

INTRODUCCIÓN

aminoácidos descubierta en 1923. Está codificada por el gen que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11. Inicialmente se sintetiza en forma de pre-pro-PTH (cadena de 115 aminoácidos) sintetizada en los ribosomas que se escindirán en el retículo endoplasmático pasando a ser una pro-PTH (90 aminoácidos). La prohormona se hidrolizará en el aparato de Golgi convirtiéndose finalmente en PTH.

Las glándulas de la paratiroides poseen receptores de calcio plasmático que al activarse generan segundos mensajeros DAG y IP₃, inhiben la adenilciclase y disminuyen así la concentración de AMPc provocando un descenso de la síntesis y secreción de PTH. Otros reguladores de su síntesis son la 1,25(OH)₂D₃ y el Mg⁺⁺. En el control de la secreción de la hormona también influyen las catecolaminas, el glucagón, la secretina, la calcitonina, la prostaglandina E, los corticoides, el litio y el aluminio. Una hipocalcemia prolongada puede dar lugar a una hipertrofia de las glándulas.

El metabolismo de la PTH se realiza en los órganos periféricos como el hígado (60%), el riñón (30%) y en una pequeña porción en la propia glándula paratiroidea. La hormona se dividirá en sus fragmentos más pequeños COOH-terminal, región intermedia y NH₂ terminal. La región aminoterminal es la parte activa y tiene una vida media corta. Ejerce su acción a través de la interacción de sus 34 primeros aminoácidos con los receptores de PTH.

Receptores de la PTH:

Existen diferentes receptores de la PTH que dan ubicuidad a esta hormona dando lugar a acciones en muy diversos tejidos^{59,60,61,62}.

1.- PTH-1R: En 1987 se demostró la existencia del PTHrP (PTH-related peptide) o PTH-like, una hormona inicialmente asociada a la hipercalcemia tumoral y que comparte la mayoría de las acciones biológicas de la PTH a través de la activación del mismo receptor. Este receptor fue clonado en 1992 y nombrado PTH/PTHrP receptor o PTH-R1. Los PTH-R1 (o PTH/PTHrP receptor) se expresan en los principales órganos diana de la PTH: el riñón y el hueso para ejercer sus principales acciones biológicas (estimulación resorción ósea y remodelado óseo, reabsorción tubular de calcio, eliminación renal de fósforo y la síntesis de calcitriol). En el riñón los PTH-R1 actúan en la corteza y la médula externa; en los glomérulos, las células del túbulo contorneado proximal y distal. En el hueso es presente en los condrocitos del cartílago de crecimiento regulando el desarrollo del hueso endocondral.

INTRODUCCIÓN

También encontramos este receptor en otros tejidos como: células vasculares, glándula adrenal, cerebro, vejiga, piel, bazo, mama, corazón, íleon, pulmón, hígado, placenta, estómago, útero, músculo esquelético y testes⁶³. Es el tipo de receptor más estudiado hasta la fecha. Consta de siete regiones en forma de hélice para atravesar la membrana celular, una región extracelular para la fijación a sus agonistas y una región intracelular que transmite el mensaje pro medio de las proteínas G. Las dos moléculas (PTH y PTH-like) se ligan a él con gran afinidad y estimulan un sistema de transducción activando diferentes proteínas G, fosfolipasa C y adenilciclase.

- El PTH-R2 se expresa en el tejido cerebral (hipotálamo, córtex y ganglios de la base), pancreático, endotelio vascular y células cardíacas; y a diferencia del PTH1R no es activado por PTHrP. Un tercer miembro de la familia PTH, el TIP-39 (tuberoinfundibular peptide), descrito recientemente, se liga y activa este receptor. Sus acciones aún no están claramente definidas, pero tiene cierta acción en la osmorregulación y la baroregulación de la ADH, cierto efecto neuromodulador y un efecto vasodilatador en la vasculatura renal.

- También hay evidencia de otros receptores de la PTH: el PTH-R3 (probablemente específico para PTHrP en los queratinocitos, riñón y placenta) y el PTH-R4 (específico para los fragmentos de PTH C-terminal)⁶¹.

1.2.2.3.- Vitamina D:

La vitamina D puede obtenerse a través de los alimentos (cereales, lácteos, aceites de pescado y yema de huevo) o bien puede producirse de manera endógena a partir de 7-dehidrocolesterol que sufre un desdoblamiento fotoquímico con la radiación ultravioleta cutánea para convertirse en previtamina D3 y posteriormente en cholecalciferol (vitamina D3). La vitamina D vegetal se encuentra en forma de vitamina D2 (ergocalciferol) y la procedente de animales en forma de vitamina D3.

Es una molécula lipofílica que actúa como una hormona esteroidea en su forma activa. Se encuentra en la circulación unida a la proteína transportadora; una alfa globulina sintetizada en el hígado que comparte similitudes estructurales con la albúmina (DBP: vitamin D Binding Protein).

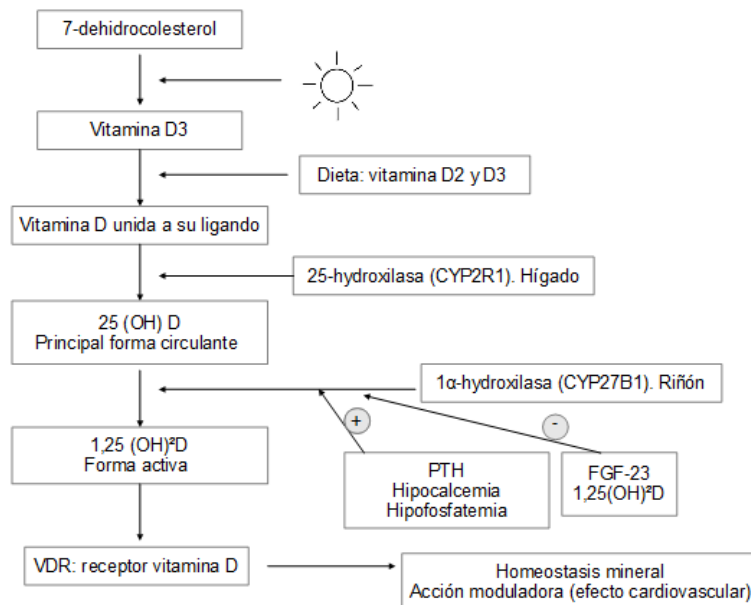
Una vez llega al hígado sufre una primera hidroxilación por la 25-hidroxilasa resultando la 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D o calcidiol). Cuatro enzimas, todos ellos isoformas del citocromo P450 (CYP) (CYP2DII, CYP2D25, CYP3A4 y especialmente el CYP2R1 por presentar más

INTRODUCCIÓN

afinidad), pueden llevar a cabo la hidroxilación hepática. La 25(OH)D es la principal forma circulante y de depósito (más del 80% circula unida a la vitamina transportadora de vitamina D) y es considerado el biomarcador del status de la vitamina D. Posteriormente en la membrana plasmática de las células tubulares, el complejo 25(OH)D-DBP se une a la megalina, proteína que introduce el complejo dentro de la célula, donde la 25(OH)D es liberada (otras proteínas como la albúmina y las lipoproteínas pueden contribuir al transporte). En la mitocondria, sufre una segunda hidroxilación por otra enzima (1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1)) que añade un segundo grupo hidroxilo y da lugar a la forma activa, la 1,25-alfa-vitamina D (1,25(OH)₂D₃ o calcitriol).

A pesar de que aparentemente puede parecer que el riñón es el único órgano productor de CYP27B1, este enzima se expresa en otros tejidos como la piel, la placenta, células óseas y células monocíticas^{57,56}. En el riñón, la 1-alfa-hidroxilasa está estimulada por la PTH e inhibida por el calcio y el calcitriol. El propio calcitriol también es un inductor de su inactivación a través de la enzima D-24-hidroxilasa (CYP24A1) que se encuentra en casi todos los tejidos⁶⁴. La delección del CYP24A1 se traduce en un exceso de 1,25(OH)₂D₃ y consecuentemente se produce un estado de hipercalcemia. (Se han descrito casos de alteraciones genéticas en la expresión de esta enzima relacionadas con un aumento del cáncer de mama y asma)⁵⁷.

Figura 3. Metabolismo de la vitamina D.



Adaptado de Norman P.E., Powell JT. Circ Res 2014 Jan 17;114(2):379-93

INTRODUCCIÓN

Existe controversia para definir los niveles de vitamina D adecuados. La Endocrine Society Clinical Practice Guideline⁶⁵ define la deficiencia de vitamina D como niveles por debajo de 50nmol/L(20ng/mL) e insuficiencia aquellos niveles entre 52.5-72,5nmol/L (21-29ng/mL). En cambio, la International Osteoporosis Foundation define déficit niveles <25nmol/L e insuficiencia por debajo de 50nmol/L con niveles objetivo entorno a 75nmol/L⁶⁶. La falta de consenso en los niveles adecuados y las fluctuaciones de las mediciones en función de factores como la dieta, los suplementos o factores estacionarios hace que resulte complejo asesorar la relación entre los niveles de vitamina D y su relación con patología cardiovascular. Por otro lado, la existencia de actividad del CYP27B1 en células del músculo liso, células endoteliales, células dendríticas y macrófagos puede convertir 25 (OH)D en 1,25(OH)2D3 siendo los niveles del metabolito de la vitamina D en la pared arterial diferente a la concentración determinada en el torrente circulatorio⁶⁴.

Estudios genéticos han evidenciado diferentes genes asociados con la biosíntesis y activación de la vitamina D que varían en función de los niveles plasmáticos de la misma. Asimismo se han descrito variabilidades genéticas en el receptor de la vitamina D^{67,68}.

Receptor de vitamina D (VDR):

Se especula que el VDR se originó durante la evolución de vertebrados inicialmente como factor de transcripción y posteriormente se convirtió en el principal encargado de la homeostasis del calcio.

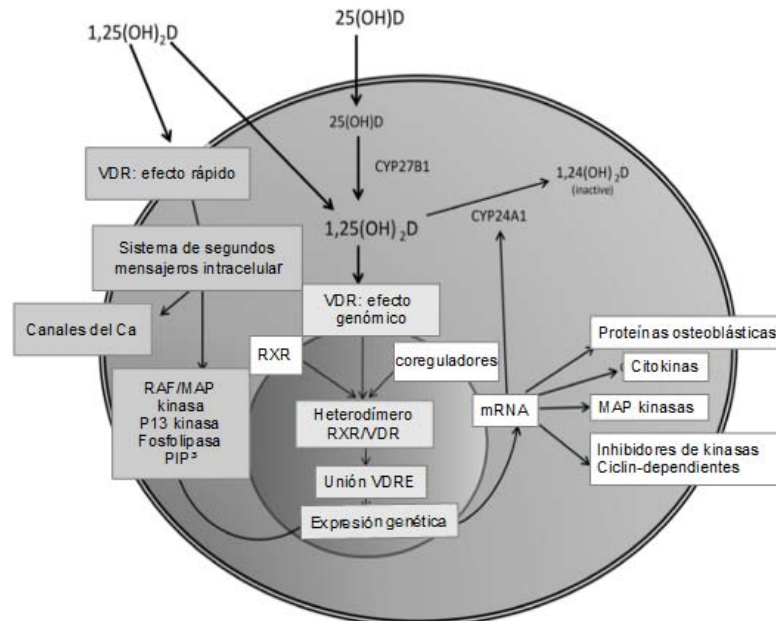
Es un péptido de 427 aminoácidos miembro de la súperfamilia de receptores nucleares hormonales de los corticoides, las hormonas sexuales, las hormonas tiroideas, la vitamina A o los retinoides. Regula numerosos genes relacionados con la respuesta a la vitamina D y a su tiempo relacionados con la regulación de otros procesos de relevancia a nivel cardiovascular como la proliferación y diferenciación celular, el estrés oxidativo, la apoptosis, la mineralización tisular y la adhesión celular. Se han identificado diversos polimorfismos del gen VDR relacionados con enfermedades autoinmunes e incluso cáncer⁵⁷.

Una vez se une la 1,25(OH)2D3, el VDR es fosforilado produciéndose una reconfiguración estructural en su superficie resultando en la liberación de diferentes corepresores. Asimismo, una vez se ha producido la unión a su ligando, el VDR se une predominantemente al RXR (retinoid-X-receptor/receptor de ácido retinoico), forma un heterodímero que, a su vez, se unirá a elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) de diversos genes, permitiendo así la unión del heterodímero a la

INTRODUCCIÓN

hélice de DNA y poderse llevar a cabo la transcripción genética⁶⁴. (Figura 4)

Figura 4. Mecanismo de acción del receptor de la vitamina D (VDR).



Adaptado de Norman P.E., Powell J.T. Circ Res 2014 Jan 17;114(2):379-93

La expresión genética dependerá de la acción de múltiples co-activadores y de la inhibición de co-represores que modificarán la estructura de la cromatina permitiendo la transcripción genética.

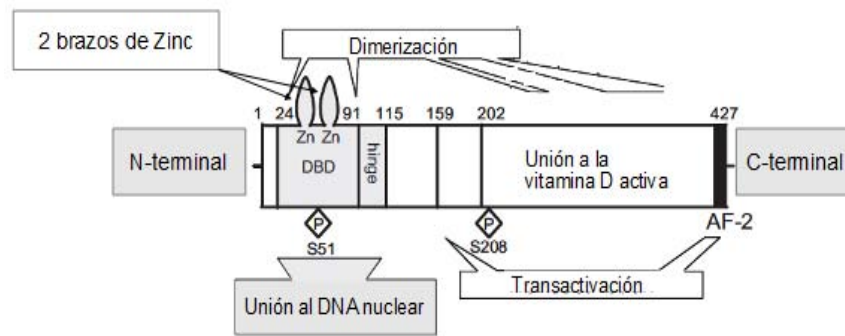
El VDR regula otros genes como por ejemplo aquellos relacionados con la parathormona o el CYP27B1.

Además de su función genómica, presenta receptores de membrana que participan en efectos no genómicos (efecto rápido en segundos o minutos) influyendo en la regulación de los canales del Ca y activando segundos mensajeros (fosfolipasas, DAG y PIP₃, PK-C, MAP-K) que a su vez modularán la expresión genética. La afinidad por la 1,25(OH)₂D₃ es hasta 3 veces mayor que por el resto de sus metabolitos.

Estructuralmente el VDR se compone por un dominio N-terminal corto previo al dominio de unión al DNA que comprende dos brazos de zinc. El primero es el responsable de la respuesta a la vitamina D mientras que el segundo es el lugar donde se producirá la heterodimerización. El resto de la molécula se compone del lugar de unión a la lipofílica 1,25(OH)₂D₃. Finalmente el extremo C-terminal el lugar de unión de otros coactivadores^{64,57}. (Figura 5).

INTRODUCCIÓN

Figura 5. Estructura del VDR.



Adaptado de Bouillon R y cols. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008 Oct;29(6):726-76.

Los VDR se encuentran en numerosos tejidos distribuidos por todo el organismo incluido células del músculo liso, células endoteliales, cardiomiocitos, la mayoría de las células autoinmunes e incluso las plaquetas. El VDR media todas las acciones de la vitamina D⁶⁴.

Existen pocas células o tejidos en los que no se encuentran o haya niveles muy bajos: glóbulos rojos, músculo estriado y ciertas células SNC altamente diferenciadas como las células de Purkinje en el cerebelo^{57,69}.

1.3.- ACCIONES CLÁSICAS DE LA VITAMINA D Y PTH

1.3.1.- INTESTINO

Como se ha comentado anteriormente, la vitamina D favorece la absorción de calcio intestinal, principalmente a nivel del duodeno.

La PTH potencia la absorción digestiva de calcio al promover la síntesis de vitamina D.

1.3.2.- HUESO

El remodelado óseo está mediado por osteoclastos (reabsorción ósea), osteoblastos (aumenta el depósito de nuevo hueso), osteocitos y otras células.

La PTH actúa a nivel de los osteoblastos y sus células progenitoras mediante diferentes

INTRODUCCIÓN

mecanismos: a) modula la expresión de factores de crecimiento que estimulan la proliferación de los precursores de osteoblastos, b) favorece la aparición de osteoblastos maduros, c) favorece la transformación de osteocitos en osteoblastos y d) disminuye la apoptosis osteoblastos.

El RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear kappa- β (Nf κ β)^{70,71}) es una proteína transmembrana que se expresa en los osteoblastos. Éste se une a un receptor de membrana muy específico (RANK) expresado por los osteoclastos estimulando así la diferenciación de células precursoras de osteoclastos a osteoclastos maduros. Otro receptor soluble segregado por los osteoblastos es la osteoprotegerina (OPG) que realiza el efecto contrario interponiéndose entre el RANK/RANKL. Así pues, la parathormona estimula la osteoclastogénesis al favorecer la unión RANKL/RANK y disminuyendo la producción de OPG. Todo ello conllevará a una liberación de calcio del tejido óseo al medio extracelular.

En la insuficiencia renal crónica, los niveles de PTH-1R disminuyen a la vez que lo hace el filtrado glomerular, produciéndose una disminución del nivel de los condrocitos dando lugar al retraso de crecimiento de los niños urémicos. Esta disminución también juega un papel importante en la patología ósea adinámica en pacientes en diálisis. En los casos en que existe una acidosis metabólica, la expresión de PTH-R1 aumenta y da lugar a una hiperresorción ósea⁶¹.

Los VDR se encuentran en los osteoblastos, su unión al calcitriol produce un aumento en la producción y diferenciación de los osteoblastos. De la misma manera que la PTH también tiene un papel en la resorción ósea promoviendo la unión RANK/RANKL.

1.3.3.- RIÑÓN

La PTH actúa aumentando la absorción de calcio en el túbulo distal y en el asa ascendente de Henle en la nefrona, así como aumenta la absorción de magnesio en el túbulo distal. En el túbulo contorneado proximal la acción de la PTH produce una disminución de la absorción de fósforo, bicarbonato, sodio y agua a través de la supresión de los cotransportadores Na/pi-2a y Na/Pi-2b. Finalmente estimula la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ en el túbulo proximal al estimular la 1,25-alfa-hidroxilasa y disminuyendo la actividad de la 24-D hidroxilasa renal.

El calcitriol a través de sus receptores VDR acompaña la acción de la PTH. Las proteínas involucradas son homólogas a las intestinales.

INTRODUCCIÓN

1.3.4.- GLANDULA PARATIROIDES

La vitamina D suprime la proliferación de la glándula paratiroides e inhibe la transcripción del gen de la PTH. También es un regulador de su propio receptor en la glándula paratiroides y aumenta la transcripción del gen del receptor sensor del calcio.

1.4.- OTROS POSIBLES EFECTOS DE LA VITAMINA D

1.4.1.- EFECTO ANTINEOPLÁSICO

La 1,25(OH)₂D₃ se ha visto relacionada con un efecto antineoplásico mediante⁵⁷:

- a) inhibición de la proliferación e inducción de la diferenciación celular⁷².
- b) Inducción de la apoptosis: en tumores como el de mama, próstata o colon.
- c) Inhibición de la angiogénesis y de la invasividad: ^{73,74}.

En estudios en humanos se ha observado una asociación entre niveles bajos de vitamina D y cáncer pero no se ha evidenciado una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de colon al administrar suplementos vitamínicos^{75,57}.

1.4.2.- SISTEMA ENDOCRINO Y HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

Diversos estudios han demostrado un papel activo de la vitamina D en la regulación de la función endocrina pancreática, especialmente en la producción de insulina por parte de las células β pancreáticas. El VDR está presente en las células β . En estudios iniciales se demostró que el déficit de vitamina D empeora la secreción pancreática de insulina (sin afectación de otras hormonas pancreáticas) e induce a una intolerancia a la glucosa^{76,77}. Los resultados de un metanálisis realizado por PS George y cols mostraron una leve mejoría en la reducción de la glicemia y la resistencia insulínica al administrar suplementos de vitamina D en pacientes con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa. No se evidenciaron cambios en la hemoglobina glicosilada a largo plazo ni ningún impacto en las complicaciones micro ni macrovasculares⁷⁸. Finalmente la vitamina D se ha relacionado inversamente con la aparición de síndrome metabólico, obesidad central y por lo tanto, con la resistencia insulínica⁷⁹.

1.4.3.- EFECTOS SOBRE OTROS ORGANOS Y SISTEMAS⁵⁷

- Músculo estriado: El VDR se expresa también en el músculo estriado y se ha observado la aparición de debilidad muscular en pacientes con insuficiencia renal y déficit severo de

INTRODUCCIÓN

vitamina D desarrollando miopatía y sarcopenia.

- Sistema nervioso central: En humanos no se ha estudiado el efecto del déficit de vitamina D a nivel neurológico pero sí se ha asociado el desarrollo de esquizofrenia en hijos de madres con hipovitaminosis.
- Reproducción: Se ha relacionado el déficit de vitamina D con alteraciones en la fertilidad en ambos sexos al disminuir el número y la movilidad espermática así como con la hipoplasia uterina y la alteración en la producción folicular ovárica. También se ha visto asociada a la preeclampsia.

1.4.4.- EFECTO CARDIOVASCULAR

Los metabolitos de la vitamina D están implicados en otras patologías crónicas como enfermedades autoinmunes y cutáneas, cáncer, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades cardiovasculares⁸⁰.

1.4.4.1.- Mediador de la inflamación. Función endocrina y paracrina: Células dendríticas, Células T y Macrófagos:

Se han visto involucrados niveles altos de 25(OH)D en suero con niveles plasmáticos bajos de CD8 en pacientes con DM tipo 1⁸¹. También se ha postulado que el déficit de vitamina D se relaciona con una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones, como por ejemplo la tuberculosis, al existir una peor funcionalidad de los macrófagos, u otras enfermedades autoinmunes mediadas por Th-1 como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis múltiple. El efecto beneficioso de la administración de vitamina D es todavía incierto en humanos, si bien ha demostrado cierta eficacia en animales al reducir la progresión de la diabetes (se relaciona con estados precoces inmunitarios de las células de los islotes) y otras enfermedades autoinmunes⁵⁷. También se ha relacionado el déficit de vitamina D con el desarrollo de asma o alergias.

1.4.4.2.- Células endoteliales y células del músculo liso vascular:

La disfunción endotelial produce un estado proinflamatorio y protrombótico que provoca un aumento en la rigidez arterial y finalmente puede dar lugar a la aparición de arteriosclerosis, formación de aneurismas y otras patologías vasculares. Al igual que ocurre en las células inmunitarias, las células endoteliales y las células del músculo liso expresan VDR y CYP27B1 que

INTRODUCCIÓN

desencadena la producción local de calcitriol. La falta de 1,25(OH)₂D₃ podría influenciar en la aparición de aterogénesis temprana a través de una adversa modulación de la adhesión de las células endoteliales y de la migración y proliferación de las células del músculo liso⁶⁴.

La 1,25(OH)₂D₃ estimula el gen del receptor de la endotelina B y disminuye el gen del receptor de la oxitocina así como la expresión de NFκβ e IL-6 que conllevará una mayor relajación de las células del músculo liso vascular y consecuentemente un aumento del flujo arterial. También es un estímulo para el factor de crecimiento endotelial vascular favoreciendo la reparación celular.

Además presenta un efecto anticoagulante al estimular la trombomodulina (glicoproteína anticoagulante) e inhibir el factor tisular (procoagulante), la expresión del gen de la trombospondulina 1 y del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1). La vitamina D tiene un papel en el balance de la fibrinólisis y la trombogénesis⁸². Otro efecto antitrombótico es a través de la atenuación de la actividad plaquetar⁸³.

1.4.4.3.- Células yuxtaglomerulares renales:

La expresión del gen de la renina es inactivado por la 1,25(OH)₂D₃ (mediado por VDR) al provocar una reducción de la actividad del cAMP en el gen promotor de la renina. Un déficit de vitamina D₃ se traducirá en un aumento de la renina, aumento de la producción de angiotensina I y II y, por lo tanto, un aumento en la presión arterial, aumento del volumen extracelular, hipertrofia ventricular y aumento del estrés oxidativo celular; todo ello independiente de la calcemia^{84,64,57}.

1.4.4.4.- Cardiomiocito:

a) Efectos en la proliferación y diferenciación de los cardiomiocitos. Supresión del sistema renina-angiotensina. Efectos antihipertróficos:

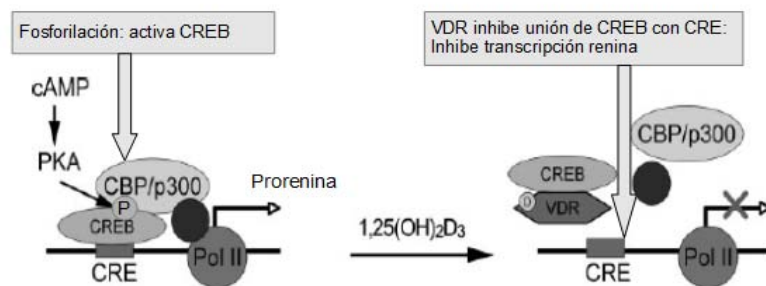
El sistema renina-angiotensina (SRA) se encarga de la regulación de la presión arterial, el volumen intravascular y la homeostasis de los electrolitos. La renina se produce como es bien conocido principalmente en las células yuxtaglomerulares y posteriormente es liberada al torrente sanguíneo donde convierte el angiotensinógeno (hepático) en angiotensina-I (ANG I) que se convertirá en angiotensina-II (ANG II) gracias al enzima convertidor de angiotensina (ECA). A pesar de esta acción endocrina el SRA se ha encontrado en diferentes órganos incluyendo corazón, riñón y cerebro sugiriendo también una función paracrina. La ANG II es un potente vasoconstrictor, aumenta la resistencia periférica vascular y la presión arterial. De esta manera se produce una

INTRODUCCIÓN

sobrecarga a nivel cardíaco dando lugar a la hipertrofia ventricular. A pesar de este mecanismo, la ANG II puede inducir hipertrofia directa en los cardiomiocitos independientemente de la presión arterial⁸⁵.

Se ha visto que en ratones con déficit de VDR aumentaba de forma significativa el mRNA de la renina cardíaca así como la renina sistémica^{85,86,64}. Yuan et al⁸⁷. La 1,25(OH)₂D₃ disminuye la transcripción de la renina vía c-AMP-PKA. En condiciones normales el cAMP unido a la proteína quinasa A (PKA) entra en el núcleo celular y activa el CREB (factor de transcripción) mediante su fosforilación. Esto da lugar a la unión con sus coactivadores CBP/p300 estimulando la producción de prorenina. La administración de calcitriol produce una unión del VDR con el CRE (cAMP response element, localizado en el gen promotor de la transcripción) bloqueando el mecanismo anterior inhibiendo la transcripción de la renina (figura 6).

Figura 6. Inhibición de la transcripción de renina por el VDR.



Adaptado de Yuan W y cols. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. J Biol Chem. 2007 Oct 12;282(41):29821-30.
D: vitamina D activa, Pol II: RNA polimerasa II, P: fosforilación

Finalmente, se han descrito propiedades antiproliferativas mediadas, en parte, por la supresión de proto-oncogenes como el c-myc⁸⁸.

b) Efectos en el turnover de la matriz extracelular:

La vitamina D₃ activa se ha visto relacionada con la modulación de la expresión de las metaloproteinasas (MMP) de la matriz extracelular y de sus inhibidores TIMP (tissue inhibitors of metalloproteinases). La activación de las MMP promueve la degradación de la matriz extracelular, aumento del grosor de la pared miocárdica y dilatación ventricular. También se ha objetivado una

INTRODUCCIÓN

relación inversa entre los niveles de MMP-9 y las concentraciones de vitamina D. En un estudio publicado por P.Timms y cols se observó una disminución del 66,8% de MMP-9 y del 39,8% de TIMP-1 tras 1 año de tratamiento con suplementos de vitamina D⁸⁹.

Por otro lado, la vitamina D regula la expresión de la osteopontina (OPN), una glicoproteína fosforilada en la matriz extracelular que actúa como citokina. En condiciones normales la expresión de esta proteína en el miocardio se encuentra ausente pero en situaciones patológicas como en la insuficiencia cardíaca, la isquemia o la hipertrofia ésta es producida por fibroblastos, macrófagos y células T. La regulación de su transcripción es regulada por la unión del calcitriol a su receptor así como múltiples coactivadores. Szalay et al observaron, en pacientes afectos de miocarditis viral, una inhibición de la expresión de la OPN al administrar análogos de vitamina D con una reducción en la aparición de fibrosis miocárdica⁹⁰.

En un estudio publicado por Meems y cols se provocó una hipertrofia miocárdica en ratones al someterlos a una estenosis de la aorta y por lo tanto, aumento de la postcarga. La administración de paracalcitol (activador selectivo de VDR) demostró una estimulación del VDR, una reducción de la fibrosis cardíaca y una disminución de la expresión de genes pro-fibróticos. Además, se evidenció una mejora de la disfunción ventricular similar a aquella observada con el grupo tratado con losartán (ARAII). La hipertrofia ventricular no se vio modificada con el tratamiento con paricalcitol⁹¹. En otro estudio publicado por Mizobuchi y cols⁹² se administró paricalcitol a ratones nefrectomizados para valorar la miocardiopatía urémica. Se observó una disminución de la expresión de VDR en los ventrículos en aquellos ratones urémicos que se corregía al administrar el fármaco, así como una disminución en la fibrosis perivascular e intersticial previniendo la aparición de engrosamiento de la pared vascular. Otros estudios⁹³ han demostrado que el aumento de la presión arterial en las cavidades izquierdas produce un aumento del colágeno y consecuentemente una rigidez ventricular. Díez y cols⁹⁴, mostraron que la aparición de fibrosis severa en pacientes con cardiopatía hipertensiva mejoraba tras el tratamiento con losartán. Todo ello nos indica que el aumento del colágeno y la aparición de fibrosis conlleva la aparición de rigidez en la pared ventricular y, por lo tanto, a la aparición de disfunción diastólica.

c) Efectos en la contractilidad miocárdica:

Un estudio experimental⁹⁵ observó un aumento de la relajación y una disminución de la contracción de las células cardíacas al administrar calcitriol. Zhao y cols⁹⁶ mostraron que en las membranas de los t-túbulos de los cardiomiocitos existe una asociación del VDR con la caveolina-3 (caveolina

INTRODUCCIÓN

predominante en las células cardíacas). Esta unión modulará, gracias a la activación de la 1,25(OH)2D3, la contracción de los sarcómeros de los cardiomiocitos, produciendo una mayor relajación de los mismos, mejorando la diástole y la perfusión cardíaca.

d) Efectos en la frecuencia cardíaca:

Como sabemos, la 1,25(OH)2D3 realiza una respuesta genómica al regular la transcripción genética a través del VDR nuclear pero también puede dar lugar a una respuesta rápida asociada a la VDR transmembrana (figura 4). La entrada de calcio intracelular se realiza a través de esta vía gracias a los canales del calcio (mediado por VDR) y se inicia así la activación rápida vía segundos mensajeros (proteín kinasa A, cAMP, vía beta adrenérgica, adenil ciclasa/proteína G.). El flujo de calcio intracelular será el responsable de modular la frecuencia cardíaca. Se conoce que la Ca²⁺-ATPasa (Serca 2) en el retículo sarcoplásmico es la responsable de expulsar el calcio intracelular. El VDR interacciona a su vez con Serca 2, lo que explica la disminución de la frecuencia cardíaca en presencia de 1,25(OH)2D3.

1.5.- VITAMINA D Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

La hipovitaminosis contribuye a la aparición de enfermedades cardiovasculares y de factores de riesgo como la arteriosclerosis y la alteración del metabolismo de la glucosa (diabetes, síndrome metabólico y obesidad). La insuficiencia cardíaca se desarrolla debido a una alteración en el remodelado cardíaco y una respuesta neurohormonal anómala. La activación del SRA y del sistema nervioso simpático suelen ser inicialmente mecanismos adaptativos necesarios para mantener la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco. La activación persistente de esta cascada desencadena la hipertrofia, la apoptosis y la proliferación de fibroblastos y de colágeno intersticial; todo ello desencadenando un fallo en la contractilidad cardíaca. El déficit de calcitriol implica una alteración en sus efectos genómicos (activación SRA, alteración de la matriz extracelular), no genómicos (alteraciones en la contractilidad), aparición de hiperparatiroidismo secundario y activación de la cascada inflamatoria. Todo ello desencadenará la insuficiencia cardíaca^{97,98}.

La disminución de la exposición solar (vida sedentaria, encamamiento), alteraciones en la función renal, la congestión hepática o los niveles de TNF α elevados (supresor de calcitriol) son posibles explicaciones a este déficit. Es difícil discernir entre si el déficit de vitamina D es consecuencia o causa de la insuficiencia cardíaca puesto que los pacientes con IC progresivamente realizan una vida con limitación progresiva al ejercicio y con una disminución de la exposición solar. Existen

INTRODUCCIÓN

estudios en los que se ha demostrado que los niveles bajos de 25(OH)D preceden a la aparición de IC⁹⁷. En primer lugar, se han observado signos típicos de IC en ratones con déficit de VDR, en segundo lugar los niveles de calcitriol son bajos en pacientes en estadios tempranos de IC y, finalmente, en estudios de pacientes en hemodiálisis el tratamiento sustitutivo reduce la masa del ventrículo izquierdo⁹⁹.

1.5.1.- SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

1.5.1.1.- Prevalencia del déficit de vitamina D

Tabla 4. Estatus de la vitamina D en España y otros países.

Autor/Nombre estudio	Sujetos (N)	Prevalencia hipovitaminosis	Valores medios de vitamina D
Sabour y cols/ NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2001 to 2004 ¹⁰⁰ USA	N = 8351 Población general	74% <30ng/mL.	24,3 ng/mL
Kestenbaum/ CHS (cardiovascular Health Study) ¹⁰¹ USA	N = 2312 Población general	17% (<15ng/mL) 53% (15-30ng/mL)	
Gotsman y cols ¹⁰² Israel (Jerusalem)	N = 49834 de la HMO (Health Maintenance Organisation) - Pacientes con IC (N=3009) - Grupo control	8,8%: valores óptimos 28% (<10ng/mL) 22% (<10ng/mL)	14 ng/mL 16 ng/mL
Quesada y cols ¹⁰³ España	Mujeres postmenopáusicas - sin tratamiento (N = 190) - tratadas (N= 146)	- 43,8% <20 ng/mL / 76%<30 ng/mL - 29% ng/mL / 63% ng/mL	22 ng/mL 27 ng/mL
Pérez Llamas y cols ¹⁰⁴ España (Murcia)	Ancianos residencia (N = 86)	58,2% <20 ng/mL	16 ng/mL
Larrosa y cols ¹⁰⁵ España (Sabadell)	Ancianos residencia (N = 100)	87% <25ng/mL	10 ng/mL
Mata Granados y cols ¹⁰⁶ España (Córdoba)	Donantes de sangre sanos (N =125)	51% <20 ng/mL	18 (hombres) / 15 (mujeres)

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la hipovitaminosis es muy elevada, aumenta en pacientes con enfermedades cardiovasculares y se asocia a la existencia de factores de riesgo cardiovascular¹⁰⁰. Más del 80% de los europeos y la mitad de la población mundial tienen valores por debajo de 32ng/mL¹⁰⁷.

En la actualidad en España la insuficiencia de vitamina D constituye una pandemia que afecta a más de la mitad de la población de todas las edades, principalmente en mujeres de mayor edad, ancianos, niños y hasta en pacientes sanos⁵⁶ (tabla 4). A pesar de ser un país con una alta exposición solar, la hipovitaminosis es incluso más elevada que en países escandinavos (resultados similares a otros estudios en países mediterráneos¹⁰²). Esto se explicaría por una escasa ingesta de vitamina D, una inferior exposición solar en los meses de más calor, así como de la presencia de una piel más oscura que en los países nórdicos¹⁰⁸. Se ha relacionado los niveles bajos de vitamina D con la raza afroamericana, el sexo femenino, la estación invernal, la diabetes, el tabaco, el IMC elevado, la escasa actividad física, la tensión arterial elevada y la PCR alta^{109,110}.

Puesto que la 1- α -hidroxilasa no únicamente se encuentra en el riñón, ésta permite la síntesis de vitamina D activa y su acción paracrina en diversos tejidos. Se postula que niveles altos de PTH reflejan más profundamente una deficiencia de vitamina D en los tejidos diana, independientemente de los niveles plasmáticos¹¹¹.

Los principales estudios realizados muestran un mayor número de eventos cardiovasculares en aquellos con mayor déficit de 25(OH)D^{100,65}.

1.5.2.- MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR Y LA VITAMINA D:

El déficit de vitamina D se ha relacionado con la aparición de enfermedad cardiovascular, incluida la IC, y con una disminución de la supervivencia. Los estudios poblacionales más relevantes y sus características se muestran en la tabla 5.

INTRODUCCIÓN

Tabla 5. Principales estudios poblacionales sobre vitamina D, eventos cardiovasculares y mortalidad.

Autor/Estudio. País (año inclusión)	Sujetos (N) y características basales	Mortalidad y causas	Vitamina D y mortalidad
Melamed y cols/ NHANES III ¹⁰⁹ USA (1988-94)	N = 13331 (Mayores de 20a) Seguimiento 8,7 años	1806 muertes 43% CV (76% causa arteriosclerótica, 19% enfermedad cerebrovascular, 5% IC), 34% otras	Vitamina D <17,8ng/mL se relacionó con 26% mayor riesgo de muerte global. (No aumento riesgo muerte CV)
Brøndum y cols/ CCHS (Copenhaguen City Heart Study) ¹¹² Dinamarca (1976-78)	N = 10179 Seguimiento 29 años	6747 muertes	Vitamina D <5ng/ml se asoció a 40% riesgo de CI, 64% de IAM, 57% de muerte temprana, 81% de muerte por CI
Hutchinson y cols/ Tromso ¹¹³ Noruega (1974)	N= 7161(mayores de 25 años) Seguimiento 12 años	1359 muertes	Valores inferiores de vitamina D se relacionaron con mayor riesgo de M global en no fumadores
Tomson y cols/ Whitehall ¹¹⁴ UK (1967-70)	N = 5409 varones (edad media = 77 años) Seguimiento 13 años	3205 muertes mortalidad anual: 6,4% (2,7% de causa CV y 3,7% de causa no CV)	La duplicación de los niveles de vitamina D se asoció a una disminución del 20% de M de causa CV y 23% no CV
Kestenbaum y cols ¹⁰¹ USA (1989-90)	N = 2312 sin patología CV previa Cardiovascular Health Study Seguimiento 14 años	1226 muertes (32% CV)	Incremento del riesgo del 25% de presentar IAM y 9% de M global por cada disminución de 10ng/mL de vitamina D
Semba y cols/ InCHIATI ¹¹⁵ Italia (1998-1999)	N = 1006 (mayores de 65 años) Seguimiento 6,5 años	228 muertes (47% de causa CV)	Valores de vitamina D <10 ng/mL se relacionaron con mayor muerte CV y global
Piltz y cols/ Hoorn ¹¹⁶ Holanda (2000-2001)	N = 614 Seguimiento 6 años	51 muertes (39% por causa CV)	Niveles bajos de vitamina D se asociaron a un aumento de M global y CV

CI: cardiopatía isquémica, CV: Cardiovascular, IAM: Infarto agudo de miocardio, M: mortalidad.

INTRODUCCIÓN

Los trabajos como el InCHIANTI Study, Whitehall Study y el Hoorn Study muestran también un aumento de la mortalidad por causa cardiovascular, a diferencia de otros trabajos como el NHANES III si bien no es comparable debido a la diferencia de edad de los participantes. A pesar de los posibles efectos de la vitamina D en diversos tejidos como el sistema cardiovascular que explicarían esta asociación, la relación causal todavía no ha sido claramente establecida.

En estudios realizados en pacientes con IC, la prevalencia del déficit de vitamina D aumenta respecto a la población general y se ha relacionado con un aumento de la mortalidad por IC¹⁰². Este hecho se ha evidenciado también en pacientes con IC terminal en lista de trasplante cardíaco⁹⁹. En un trabajo realizado en pacientes tributarios de coronariografía se evidenció una relación significativa entre el déficit de vitamina D, la disfunción ventricular y un aumento de riesgo de muerte súbita y por IC¹¹⁷.

1.6.- EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS

A pesar de haberse relacionado la hipovitaminosis con un aumento de la mortalidad global y cardiovascular, los estudios realizados para evaluar la eficacia de los suplementos vitamínicos son discordantes. Diversos autores indican que los niveles adecuados de vitamina D deberían estar por encima de 30ng/mL; el estudio NHANES III¹⁰⁹ asoció valores entre 30-49ng/mL con inferior riesgo de mortalidad pero con niveles superiores a 50ng/mL se objetivó nuevamente un aumento del riesgo. (Los principales trabajos se muestran en la tabla 6).

Tabla 6. Estudios relacionados con el tratamiento con suplementos vitamínicos.

Autor/Estudio	Sujetos (N) Características basales	Tratamiento administrado	Resultados
Hsia y cols/ Women's Health Initiative calcium- vitamin D trial ¹²⁰	36282 mujeres postmenopáusicas (50-79 años) Seguimiento 7 años	Carbonato cálcico (500mg) + vitamina D (200UI) vs placebo	No efecto en el riesgo de cáncer, coronariopatía o ictus
Autier y cols ¹²¹	57311 participantes (mayoría edades avanzadas) Metanálisis (18 estudios) Media de seguimiento de 5,7 años	Vitamina D (entre 300-2000UI) vs placebo	Reducción de la mortalidad global

INTRODUCCIÓN

Continuación tabla 6.

Autor/Estudio	Sujetos (N) Características basales	Tratamiento administrado	Resultados
Wang y cols/ OPERA Trial ¹²²	N=30. Pacientes con ERC estadio 3-5 con hipertrofia ventricular izquierda. Seguimiento 52 semanas	Paricalcitol 1µg/día vs placebo	Disminución de los niveles de PTH así como una disminución del riesgo de hospitalizaciones por causa cardiovascular. No mejoría en la masa ventricular, volumen ventricular o fracción de eyección.
Tamez y cols/ PRIMO (Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure-Induced Cardiac Morbidity) ¹²³	N=195 pacientes con ERC (eGFR<60mL/min/1,73m ²) Seguimiento 48 semanas	Paricalcitol 2µg/día	Disminución del volumen de la aurícula izquierda y de los niveles de NT-proBNP. No cambios en el índice de masa del ventrículo izquierdo o la función ventricular
Matías y cols ¹²⁴	N = 158 pacientes en hemodiálisis. Seguimiento 1 año	Colecalciferol según valores iniciales de 25-(OH)D	Mejoría de la hipertrofia y disminución de los niveles de BNP y PCR
Schleithoff y cols ¹²⁵	N = 93. Enfermos con IC NYHA >II. Seguimiento 15 meses	Vitamina D3 50µg + 500mg calcio vs placebo + 500mg calcio (tratamiento 9 meses)	No mejoría en la supervivencia
Witham y cols ¹²⁶	N = 105. > 70 años. Enfermos con IC NYHA II-III. Seguimiento 20 semanas	Ergocalciferol (100000UI al inicio y a las 10 semanas)	No mejoría en capacidad funcional (test de la marcha) ni calidad de vida
Gotsman y cols ¹⁰²	N = 1783. Enfermos con IC. Seguimiento 518 días	Vitamina D (800-1000UI/d)	Reducción de la mortalidad
Dalbeni y cols ¹¹⁸	N = 23 pacientes (edad media 73 años). Enfermos con IC estable. Seguimiento 6 meses	Colecalciferol 800,000 IU (4000 IU/d) vs placebo	Mejoría en la fracción de eyección
Amin y cols ¹¹⁹	N = 100. Enfermos con IC NYHA I-III	Colecalciferol durante 4 meses	Disminución BNP y PCR, mejoría test de la marcha y clase funcional

BNP: brain natriuretic peptide, IC: insuficiencia cardíaca, NYHA: New York Heart Association, PCR: proteína C reactiva.

INTRODUCCIÓN

En el Women's Health Initiative calcium- vitamin D trial, realizado con mujeres sanas de edades avanzadas y déficit de vitamina D no se observó efecto beneficioso a nivel cardiovascular tras el tratamiento ¹²⁰. Por el contrario, aunque los resultados de un metanálisis ¹²¹ describieron unos resultados favorables con una disminución de la mortalidad global, el estudio presentaba limitaciones importantes; la mayoría eran pacientes con alto riesgo de fractura y los objetivos principales del estudio fueron la densidad ósea y el número de fracturas, no la mortalidad. Del mismo modo hay que señalar que no se pudo constatar que tras la administración de vitamina D hubiera un aumento de los niveles circulantes de 25(OH)D ni tampoco se pudo determinar la dosis de aportes más beneficiosa debido a la variedad de los diferentes estudios incluidos.

Algunos estudios retrospectivos y análisis observacionales así como estudios no controlados a corto plazo sugieren la existencia de un beneficio cardiovascular o mejoría en la supervivencia con el tratamiento con calcitriol en pacientes con insuficiencia renal crónica. Sin embargo los datos siguen siendo escasos. Wang y cols ¹²², así como el estudio PRIMO¹²³, no mostraron mejorías ecocardiográficas a nivel ventricular. Quizá estos resultados se expliquen por un tratamiento a corto plazo que podría ser insuficiente para modificar la hipertrofia ventricular y que la mayoría de los pacientes ya estaban bajo tratamiento con IECAs por lo que en principio el eje RAA estaba inhibido de base. Otros estudios como el publicado por P Matías y cols¹²⁴ sí mostraron beneficios aunque no se comparó con un grupo placebo por lo que los resultados son algo menos fiables.

En estudios experimentales el tratamiento sí que parece ser efectivo. Se ha observado una disminución de la masa cardíaca y de la hipertrofia ventricular tras el tratamiento con calcitriol (independientemente de los valores de la presión arterial) así como una disminución de la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca tras tratamiento con paricalcitol al disminuir la apoptosis, la inflamación y la fibrosis miocárdica^{97,127}.

En humanos los estudios muestran resultados dispares. Se han descrito resultados favorables en cuanto a un aumento de los niveles de 25 (OH)D y de las citokinas antiinflamatorias (IL-10) así como un descenso del 14% en los valores de PTH en el grupo tratado, todo ello sin aumento de la supervivencia^{125,126}. Cabe decir que en ninguno de estos dos estudios se alcanzaron los niveles de 25(OH)D considerados suficientes para suprimir al máximo la PTH (40ng/mL). Por otro lado, se han comunicado resultados con un aumento en las tasas de supervivencia¹⁰², mejoría en la fracción de eyección¹¹⁸ e incluso en la capacidad funcional¹¹⁹.

1.7.- OTRAS ACCIONES DE LA HORMONA PARATIROIDEA

1.7.1.- SISTEMA ENDOCRINO. METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Ya en el año 1989, se publicó un estudio en el que se mostraba que tanto niveles altos de PTH como bajos de vitamina D producían una resistencia insulínica y una intolerancia a la glucosa en pacientes urémicos¹²⁸. Tanto tras la intervención quirúrgica mediante paratiroidectomía como tras administrar suplementos vitamínicos, la tolerancia glucémica era mayor. Además de la resistencia insulínica y deterioro de la función de las células beta, el hiperparatiroidismo también se ha visto relacionado con el síndrome metabólico. Para evaluar correctamente el metabolismo de la glucosa en relación a la PTH debe tenerse en cuenta el eje vitamina D -PTH de forma conjunta. Los resultados dispares de los ensayos realizados con suplementos de vitamina D podrían ser debidos a que no se alcanzan niveles óptimos para suprimir la hipersecreción de PTH, debiéndose considerar los niveles de vitamina D aún insuficientes. La asociación déficit/insuficiencia vitamínica asociado a hiperparatiroidismo se asocia de manera independiente a la alteración en la homeostasis de la glucosa¹²⁹.

1.7.2.- EFECTO CARDIOVASCULAR

Se han detectado receptores de PTH (PTHr) en el sistema cardiovascular; en los cardiomiocitos, en células del músculo liso vascular y células endoteliales. Así, una secreción inapropiada de PTH tendrá un impacto en el sistema cardiovascular debido a una alteración en la regulación de la homeostasis del calcio y el fosfato¹³⁰.

1.7.2.1- En el endotelio del músculo liso vascular:

En pacientes con hiperparatiroidismo persistente tras el trasplante renal se ha observado un aumento de la rigidez arterial así como un aumento del grosor de la capa media íntima de la femoral comparado con aquellos con niveles de PTH normales. Estudios experimentales apoyan la hipótesis de que la PTH juega un papel relevante en la patología vascular en los pacientes urémicos, persistiendo los cambios vasculares tras la paratiroidectomía y la infusión posterior de PTH. In vitro se ha observado que la PTH aumenta la producción de colágeno (incrementando la expresión de mRNA procolágeno $\alpha 1$) en concentraciones elevadas y que promueve la reorganización del colágeno en las células del músculo liso vascular. La PTH no se ha relacionado claramente con un aumento en la proliferación celular (los resultados en cuanto al crecimiento celular de los diferentes estudios son dispares). Así pues, el engrosamiento de la pared vascular parece ser debido a los cambios en la matriz intersticial y no a la producción celular y se traduce en

INTRODUCCIÓN

un efecto prosclerótico en pacientes con hiperparatiroidismo¹³¹.

Múltiples estudios experimentales y clínicos sugieren que la PTH está involucrada en la disfunción endotelial, rigidez arterial, hipertensión y arteriosclerosis. La prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con hiperparatiroidismo primario oscila entre el 30 y el 70% y decrece tras la paratiroidectomía¹⁰¹. Hagstrom E y cols¹³² publicaron un trabajo en el que evaluaron dos estudios prospectivos en sujetos de edades con edades entorno a los 70 años; (el estudio PIVUS (Prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors) y el estudio USLAM (Uppsala longitudinal study of adult men)). Se observó que los niveles elevados de PTH se asociaban a la aparición de aterosclerosis en vasos tanto centrales como periféricos, medido mediante angiografía. En el segundo estudio también se relacionó con un aumento de riesgo para presentar aterosclerosis fatal y no-fatal.

Mecanismos: la PTH se ha relacionado con la aterogénesis al producir un remodelado de la pared vascular y calcificación vascular debido a una interacción directa con el receptor de la PTH (PTH/PTHrP) en los vasos así como indirectamente por un proceso inflamatorio y disfunción vascular participando en la inestabilidad de las placas ateromatosas en las arterias carótidas¹³³.

1.7.2.2.- En las células adrenales:

Estudios científicos demuestran la existencia de interacciones complejas entre el sistema regulador del calcio y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, relevantes en la patología tanto cardiovascular como ósea. Existe evidencia de la existencia de receptores PTH-1 en los nódulos adrenocorticales productores de aldosterona así como expresión de receptores mineralocorticoides en las células de la paratiroides¹³⁰.

a) La PTH contribuye a la regulación de la secreción de aldosterona directamente por su acción en la zona glomerular de las glándulas adrenales y potencia la secreción mediada por angiotensina 2 al incrementar la concentración intracelular de calcio. Existen estudios realizados con células adrenales en animales (rata, bovinos) en los que se evidencia que la glándula adrenal es un órgano diana de la parathormona. Hulter et al demostraron en humanos un aumento de la secreción urinaria de tetrahydroaldosterona tras la infusión de PTH¹³⁰. En el año 2000, Mazzocchi publicó un artículo en el que demostró que tanto la PTH como la PTHrP actúan a nivel de la zona glomerular y de la zona fascicular de la glándula adrenal en humanos produciendo un aumento de la secreción de aldosterona y cortisol¹³⁴. La activación de la esteroidogénesis a través de los receptores PTH/PTH-

INTRODUCCIÓN

RP se produce por la activación de la adenilato ciclasa/proteinkinasa-A y fosfolipasa C. Aunque aun debe confirmarse, se postula que el uso de calcimiméticos corrige el hiperaldosteronismo al atenuar la secreción de PTH¹³⁰.

b) El hiperaldosteronismo también contribuye al aumento de los niveles de PTH. Se ha observado que niveles altos de aldosterona reflejan un aumento de la calciuria y de la excreción de magnesio urinaria que conlleva a una posible hipocalcemia y consecuentemente a un hiperparatiroidismo secundario. Se desconoce si el aumento de los niveles de PTH en el hiperaldosteronismo es secundario al efecto calciurético de la aldosterona o al efecto directo sobre los receptores en la glándula paratiroidea. El uso de fármacos que bloquean el SRA (espironolactona, IECAs) se ha relacionado con una disminución de la calcemia y de la PTH y se ha asociado a un aumento de la densidad ósea y a la disminución del riesgo de fracturas^{135,130}.

Se postula que el hiperaldosteronismo relacionado con el hiperparatiroidismo promueve aparición de hipertensión arterial y es un factor de riesgo cardiovascular. Así, tras realizarse una paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo primario se ha observado una disminución de los valores de presión arterial, mejoría de la circulación coronaria, disminución del riesgo de presentar síndrome metabólico (se ha relacionado el hiperaldosteronismo con la resistencia insulínica aunque los datos no son contundentes) y disminución de la rigidez arterial. La PTH produce un daño miocárdico al incrementar la entrada de calcio en los miocardiocitos dando lugar a un exceso de calcio intracelular y reducción de los niveles de ATP mitocondriales; produciendo un aumento del estrés oxidativo. (Esta entrada de calcio intracelular puede evitarse con tratamiento con bloqueadores del calcio como el verapamilo¹⁴⁰). Así mismo, el exceso de aldosterona tiene efectos profibróticos y proinflamatorios en los vasos y en el miocardio.

1.7.2.3.- Efecto sobre la inflamación:

Hasta la fecha, existe disparidad en los diferentes estudios respecto a la relación entre la PTH y la inflamación. Algunos trabajos han mostrado una disminución de los parámetros inflamatorios tras una paratiroidectomía mientras otros no han mostrado cambios o incluso han reportado un aumento. En un estudio basado en el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)¹³⁷ se observó una relación positiva entre PTH y niveles de proteína C reactiva (PCR) y se describió una relación entre otros mediadores de la inflamación como IL-6 junto con un aumento plaquetario aunque no presentó valores estadísticamente significativos. Ogard y cols¹³⁸ investigó marcadores inflamatorios relacionados con la arteriosclerosis en pacientes con hiperparatiroidismo primario y observó niveles elevados de NT-proBNP, PCR y TNF α (no IL-6) respecto al grupo

INTRODUCCIÓN

control pero estos no se modificaron tras realizar una paratiroidectomía, por lo que lo atribuyó a la relación la las cifras tensionales elevadas y no directamente con el hiperparatiroidismo.

En 1993, Angelini D y cols¹³⁹ realizaron un estudio con 54 pacientes en diálisis y observaron un efecto inmunosupresor en aquellos con niveles de PTH elevados con una relación inversa con el total de células T, CD4 y CD4/CD8. Sin embargo, Griveas y cols¹⁴⁰, en un estudio realizado con 34 pacientes, también sometidos a diálisis observó un aumento del ratio CD4/CD8 en aquellos con PTH elevada. En otro estudio¹⁴¹ en pacientes con hiperparatiroidismo primario, se observaron cambios inflamatorios y metabólicos en el tejido adiposo produciendo un aumento en la liberación de factores inflamatorios al torrente sanguíneo similar a lo que ocurre en pacientes obesos así como un aumento de la actividad de los macrófagos/monocitos en el tejido adiposo. Esto se explicaría por la existencia de receptores para PTH en el tejido adiposo.

1.7.2.4.- En el cardiomiocito:

a) Efecto hipertrófico:

La PTH tiene un efecto directo a través de sus receptores en los cardiomiocitos. Ésta produce una activación de la protein kinasa C, protein kinasa A y otros mediadores relacionados con la hipertrofia cardíaca. La protein kinasa C sería la responsable del aumento de la expresión de proteínas fetales dando lugar a un crecimiento de las células cardíacas.

b) Efecto en la frecuencia cardíaca:

La parathormona tiene un efecto cronotrópico debido a un aumento de la actividad simpática (la PTH estimula sus receptores atriales (PTHr-1) dando lugar a una secreción de norepinefrina) y un aumento de la entrada de calcio intracelular¹⁴². Niveles elevados de PTH para mantener los niveles de calcio extracelular adecuados paradójicamente dan lugar a una sobrecarga de calcio intracelular¹⁴³, un aumento de la frecuencia cardíaca, destrucción de la mitocondria y liberación de radicales libres y oxígeno reactivo que finalmente conllevará una necrosis de los cardiomiocitos y un aumento de las troponinas así como la liberación de citocinas inflamatorias IL-6 y TNF- α ^{136,144}.

c) Efecto inotrópico:

Si bien los anteriores efectos de la PTH en el miocardio se consideran adversos también se conoce cierto efecto inotrópico con niveles de PTH levemente elevados que podrían ser beneficiosos¹⁴⁵.

INTRODUCCIÓN

1.7.2.5.- Calcificación metastásica:

Los efectos cardíacos proinflamatorios, profibróticos y pro-oxidantes debido a un aumento de la entrada de calcio en las células cardíacas y el efecto de la estimulación de la aldosterona ya han sido comentados previamente. Otros efectos como la aparición de calcificación vascular y valvular también se han descrito en pacientes con PTH elevada.

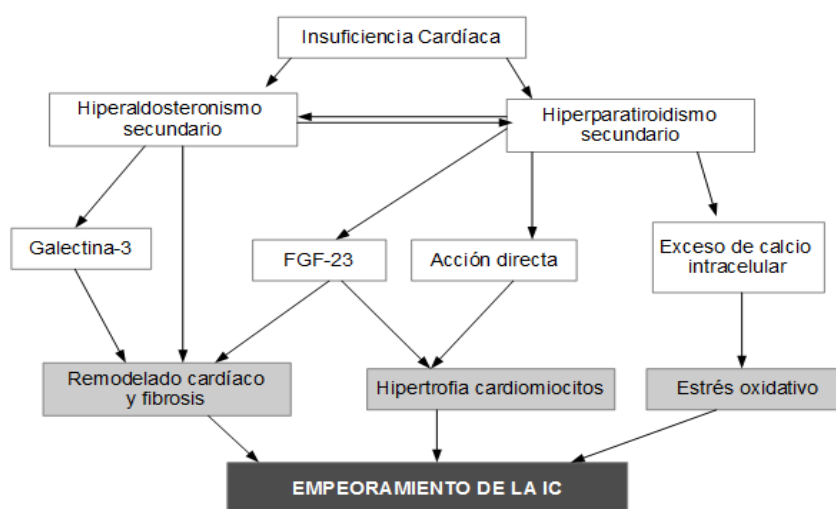
En pacientes con insuficiencia renal se produce de manera temprana alteraciones en el metabolismo fosfocálcico. La hiperfosfatemia juega un papel muy importante en el desarrollo de la mineralización arterial. En primer lugar, se deposita en la túnica media o íntima de los vasos y, en segundo lugar, actúa como mediador en la activación de la transcripción de ciertos genes del músculo liso vascular que se transformarán en células “osteoblast-like”. Pueden hallarse macrófagos similares a los osteoclastos en los vasos sanguíneos pero estos son anulados por los fosfatos por lo que no se produce un balance adecuado de “resorción ósea” como en el hueso. En pacientes en diálisis se ha observado en hasta un 50% la presencia de calcificaciones carotídeas; este hecho se ha visto relacionado con hipertrofia ventricular, infarto de miocardio y paro cardíaco¹⁴⁶.

Por otro lado la PTH también juega un papel importante en la calcificación vascular. Se ha relacionado tanto niveles bajos como excesivamente altos de parathormona con aumento de la mortalidad. Niveles bajos de PTH se han relacionado de manera más significativa con la aparición de calcificación vascular. Esto es debido a que un menor recambio óseo, secundario a niveles insuficientes de PTH, conllevan una disminución en la capacidad ósea para absorber el calcio y el fósforo de la dieta dando lugar a un aumento de la fosfatemia y la calcemia. Como se ha comentado previamente, el exceso de minerales activa y sirve de sustrato para la calcificación patológica.

Otros factores implicados en la calcificación vascular en pacientes con ERC son la disminución de receptores sensores de calcio vasculares (en condiciones normales estos suprimen la síntesis de PTH) y también el FGF-23, hormona sintetizada en los osteocitos que se activa con la fosfatemia elevada y produce un aumento de la eliminación renal de fosfatos y a su vez (contrariamente al efecto de la PTH) una inhibición del calcitriol dando lugar a una menor absorción de calcio y fósforo de la dieta¹⁴⁷.

INTRODUCCIÓN

Figura 7. Acciones potenciales del hiperparatiroidismo en el curso de la insuficiencia cardíaca



Adaptado de Gruson y cols. PTH: Potential role in management of heart failure. Clinica Chimica Acta 433 (2014) 290-296

1.8- RELACIÓN ENTRE PTH Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Diversos estudios han relacionado la elevación crónica de la PTH con la hipertensión, la hipertrofia cardíaca y la disfunción ventricular. Ballegooijen y cols¹⁴⁸ publicaron un meta-análisis de trabajos recogidos entre los años 1947 y 2012 para determinar la relación entre PTH y eventos cardiovasculares (se excluyeron todos aquellos con insuficiencia renal). Se incluyeron 10 estudios en los que en 3 de ellos se observó una relación positiva entre PTH y la aparición de eventos cardiovasculares, en 2 de 7 estudios se observó una relación significativa entre PTH elevada y la aparición de eventos cardiovasculares fatales mientras que en 3 estudios que investigaron la relación de PTH elevada con eventos cardiovasculares no fatales se evidenció una relación positiva en todos ellos. 4 estudios mostraron una relación con otros eventos como la aparición de hipertensión arterial y aumento de la masa ventricular. Así pues este meta-análisis pone de manifiesto un incremento significativo del riesgo por exceso de PTH y eventos cardiovasculares que oscila entre el 45-50%.

En otro estudio realizado en pacientes de edad avanzada (2312 participantes) sin enfermedad cardiovascular de base se evidenció que el 25% tenían concentraciones de PTH elevadas (por encima de 65pg/mL) y se asociaba a un aumento del 30% de padecer insuficiencia cardíaca. No se relacionó con otros eventos cardiovasculares¹⁰¹. Sin embargo Hagström y cols¹⁴⁵ sí encontró una relación de niveles elevados de PTH con un aumento del riesgo del 20% de mortalidad de causa cardiovascular en varones con edad entorno a los 70 años independientemente de otros factores de

INTRODUCCIÓN

riesgo cardiovascular. Otro estudio realizado en hombres con edades superiores a 65 años (2010) fue el realizado por Cawthon y cols¹⁴⁹ en el que se objetivó un incremento leve del riesgo de mortalidad cardiovascular y global en aquellos con niveles de PTH más elevados.

Otros estudios han mostrado una relación significativa entre valores elevados de PTH y la presencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular como edad más avanzada, mayor prevalencia de diabetes, cifras de tensión arterial más elevadas y peor función renal¹⁵⁰.

1.9.- PTH E INSUFICIENCIA CARDÍACA

En los últimos años existe un creciente interés en el metabolismo óseo y mineral en la insuficiencia cardíaca. Tal y como se ha descrito previamente la PTH juega un papel directo en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca puesto que sus receptores se encuentran en diversos tejidos tales como los vasos y el miocardio. Recientes datos han demostrado que elevados niveles de PTH no sólo afectan a la aparición de arteriosclerosis e isquemia miocárdica sino que también a la aparición de otros fenómenos como la fibrosis, calcificación e hipertrofia miocárdica que puede conllevar a la aparición también de IC no isquémica¹⁴⁵. La parathormona se ha visto relacionada con factores de riesgo para IC tales como HTA, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular, disfunción ventricular y elevación de péptidos natriuréticos y con la masa ventricular¹⁵¹.

Se han publicado estudios^{145,101} realizados en poblaciones de edad avanzada en los que se ha observado una relación positiva entre niveles de PTH elevados y el desarrollo de insuficiencia cardíaca independientemente de otros factores de riesgo conocidos mientras que otros trabajos realizados en pacientes con edades medias no han evidenciado dicha relación (únicamente en pacientes obesos)¹⁵². En un reciente trabajo realizado con varones entre 60 y 79 años sin insuficiencia cardíaca previa (N=3731) seguidos durante 13 años, se observaron 287 nuevos casos de IC. Aquellos que se encontraban en el cuartil más elevado de PTH (>55.5pg/mL) presentaban un mayor riesgo (66%) de desarrollar IC incluso tras ajustarlo por edad y por otros factores de riesgo e independientemente de haber presentado eventos cardiovasculares previos; como infarto de miocardio o enfermedad cerebrovascular. Esta asociación fue mayor en los pacientes obesos¹⁵¹. En el Cardiovascular Health Study se recogieron hasta 2312 pacientes libres de enfermedad cardiovascular en los que se objetivó que la presencia de niveles superiores a 65pg/mL se asociaba en hasta un 30% a riesgo de insuficiencia cardíaca durante los 14 años de seguimiento; principalmente en relación con la aparición concomitante de hipertrofia ventricular¹³⁶. Resultados

INTRODUCCIÓN

similares se obtuvieron en el estudio “Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis¹⁵⁰”, realizado con 6454 participantes sin patología cardiovascular previa (edad media 62 años, 53% mujeres y multiétnico) en el que se objetivó un riesgo de incidencia de IC del 50% mayor en aquellos con valores de PTH por encima de 65 pg/mL. En otro estudio realizado por Cha y cols¹⁵³ se observó que los valores de PTH aceleraban la progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes con hipertrofia ventricular previa pero no siendo así en corazones sanos.

Los niveles elevados de PTH no únicamente se han visto relacionados con un aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca sino también con la morbilidad y con el número de hospitalizaciones por IC. Los niveles de PTH elevados se han visto relacionados con el pronóstico de la IC incluso dentro del rango de la normalidad¹⁴³. En el estudio de Uppsala¹⁴⁵, realizado en pacientes de edad avanzada, se objetivó que niveles altos de PTH predecían las hospitalizaciones por IC independientemente de otros factores de riesgo establecidos, tanto en pacientes con cardiopatía isquémica previa como en los que no tenían antecedente de infarto. En el estudio de Schierbeck y cols¹⁵⁴, publicado en 2012, realizado en pacientes controlados en CCEE (edad media 68 años), con prevalencia de IC, se observó que los valores elevados de PTH y el déficit de vitamina D se relacionaban con una menor supervivencia; de forma independiente entre ellas y de otros factores de riesgo como la edad, fracción de eyección, BNP o filtrado glomerular.

También se ha relacionado el hiperparatiroidismo con la severidad de la enfermedad y con biomarcadores como los péptidos natriuréticos (pro-ANP, BNP, NT-proBNP, Big ET-1)¹³⁶ y la galectina-3 (importante mediador de la fibrosis miocárdica y remodelado ventricular)¹⁵⁵. Un estudio japonés ambulatorio observó una relación significativa entre la PTH elevada y una peor clase funcional de la NYHA. Además mostró que valores de PTH por encima de 47 pg/mL tenían una tasa inferior de supervivencia y un mayor número de hospitalizaciones¹⁵⁶. Resultados similares a otros trabajos en los que valores por encima de 96,4 pg/mL fueron predictores de IC avanzada y se correlacionaban los niveles de PTH y BNP¹⁴⁴. Los autores sugieren una relación complementaria de la PTH como marcador pronóstico junto con los péptidos natriuréticos y la clase funcional de la NYHA para identificar pacientes con IC avanzada. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en pacientes con IC crónica (n=182) de edades avanzadas (media 83 años), con un seguimiento de 3 años, en el que se ha observado una relación entre los valores de PTH junto con NT-proBNP como nuevos marcadores pronósticos de IC y de mortalidad¹⁴³. También Gruson y cols evidenciaron que los niveles elevados de PTH se relacionaban con la severidad de la IC en pacientes con FE<35%, por lo que apuestan por una estrategia de biomarcadores múltiple demostrando el valor añadido que tiene el estudio conjunto de PTH y BNP o NT-proBNP para la

INTRODUCCIÓN

evaluación pronóstica⁵⁸.

Otros trabajos que han estudiado la relación de la PTH con niveles altos de BNP son el publicado por Ballegooijen y cols¹⁵⁷ en 2012, realizado en la población general con pacientes de edad avanzada, en el que observó una relación significativa únicamente en pacientes con insuficiencia renal. Altay y cols¹⁵⁸ publicaron un trabajo en pacientes de edad media entorno a 62a con IC de novo y FE preservada (FEP) (>50%) en que se evidenció asimismo una relación significativa entre la existencia de hipertrofia ventricular, BNP, uso de diuréticos y diámetro de la aurícula izquierda. Valores de PTH por encima de 68,4pg/mL predecían con más precisión la IC con FEP que niveles de BNP >168pg/mL. Finalmente, Sugimoto y cols¹⁵⁹ demostraron que la PTH también se relacionaba, no únicamente con la severidad de la insuficiencia cardíaca (clase NYHA elevada), BNP y peor fracción de eyección sino también con un aumento de la presión capilar pulmonar (medida mediante cateterismo) y con una reducción del gasto cardíaco.

1.10.- TIPOS DE HIPERPARATIROIDISMO

- Hiperparatiroidismo primario (pHPT): se caracteriza por una secreción autónoma de PTH. La mayoría de los casos se debe a un adenoma paratiroideo aunque también puede ser debido a hiperplasia paratiroides, cáncer de paratiroides, endocrinopatías familiares (MEN I y MEN II) y otras causas. La calcemia suele estar elevada mientras que los niveles de fósforo suelen ser normales o bajos (Se considera hiperparatiroidismo primario aquellos con valores de PTH elevada por encima de 65pg/mL y calcio elevados por encima de 10,2mg/dL¹⁰¹). La 25(OH)D suele estar normal o baja. Niveles muy bajos de vitamina D pueden enmascarar la hipercalcemia en pacientes con hiperparatiroidismo primario.
- Hiperparatiroidismo secundario (sHPT): se caracteriza por la producción excesiva de hormona secundaria a niveles bajos de calcemia. Suele producirse por insuficiencia renal, déficit de vitamina D, déficit de calcio, etc. Habitualmente los análisis de laboratorio mostrarán PTH elevada o normal, calcemia baja o dentro de los límites de normalidad¹⁶⁰.
- Hiperparatiroidismo terciario: es aquel que se produce en casos de insuficiencia renal muy avanzada que da lugar a una hiperplasia nodular de la glándula paratiroides que produce PTH de forma autónoma. En este caso los niveles de PTH suelen estar muy elevados a pesar de la hipercalcemia.

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica habitual en pacientes con insuficiencia cardíaca se ha observado una tendencia a presentar niveles inferiores a la normalidad tanto de vitamina D como aumento de PTH con la presencia de hiperparatiroidismo secundario, similar a lo que ocurre en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

1.10.1.- PREVALENCIA Y RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN EL sHPT

Es bien conocida la alta prevalencia de déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal y diálisis; pero también se ha visto este efecto en poblaciones con función renal conservada. Existen escasos trabajos que evalúen la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en la población general. Levin y cols realizaron un estudio en 153 centros ambulatorios de atención primaria. Se evaluó los niveles de PTH, Ca, P y 1,25-dihidroxi-vitamina D (se definió como niveles bajos por debajo de 22pg/mL). Se recogieron un total de 1814 pacientes de edad media de 71 años. Presentaban déficit de 1,25 OH₂D₃ el 13% (eGFR >80mL/min), >60% (eGFR <30mL/min). La prevalencia de sHPT (PTH>65pm/dL) fue de <20% en pacientes con eGFR >60mL/min y > 50% en pacientes con eGFR inferior a 30mL/min¹⁶¹. Los valores de calcitriol descendían así como se elevaba la PTH en fases iniciales de la insuficiencia renal con eGFR entorno a 45mL/min.

1.10.1.1.- En pacientes con ERC:

Los valores de PTH ideales no están claramente establecidos. Según las guías KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) se sugiere determinar la PTH cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 60mL/min¹⁶².

INTRODUCCIÓN

Tabla 7. Niveles de PTH recomendados según el estadio de la insuficiencia renal.

Estadíos de insuficiencia renal	Filtrado glomerular	PTH recomendada (pg/mL)
1	Daño renal con eGFR >90	-
2	Leve eGFR 60-89	-
3	Moderado eGFR 30-59	35-70
4,5	Grave eGFR 15-29	70-110
5D	Fallo renal eGFR <15	150-300

Los niveles de PTH según el grado de insuficiencia renal, junto con los valores de P y Ca en sangre, nos ayudarán a determinar cuál es el tratamiento adecuado. Así pues, según las guías KDIGO, K/DOQI y el “KOQI US Commentary on the 2009 KDIGO” americano se recomienda¹⁶²:

- En el estadio 3: medición de niveles de Ca y P cada 6-12 meses
- En el estadio 4: medición de niveles de Ca y P cada 3-6 meses
- En el estadio 5: medición de niveles de Ca y P cada 1-3 meses

Tabla 8. Valores recomendados de los distintos minerales con independencia del valor del eGFR.

Mineral	Valores recomendados
Calcidiol	>30ng/mL (2B)
Calcio	8,4-9,5 mg/dL (2D)
Fósforo	2,5-4,5 mg/dL (2C)

Los niveles de PTH por encima de 450-500 pg/mL son indicativos de enfermedad ósea de alto remodelado (osteítis fibrrosa o forma mixta) mientras que niveles por debajo de 100-120 pg/mL son indicadoras de enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia). No se ha establecido una asociación entre los niveles de PTH y lesiones cardiovasculares. El recambio óseo bajo parece asociarse a mayor calcificación vascular.

Así pues, en estadios 1 y 2 no se recomienda tratamiento específico salvo medidas preventivas como dieta baja en proteínas y aportes de vitamina D si existe déficit a dosis según recomendaciones de la práctica clínica en la población general. Se recomienda bifosfonatos en caso de osteoporosis o alto riesgo de fractura y aportes de calcio en caso de hipocalcemia.

En estadios 3, 4 y 5 se recomienda además; control de la hiperfosfatemia con quelantes de fósforo

INTRODUCCIÓN

si precisa y ajustar la dosis de vitamina D o de análogos en función de los niveles de PTH.

Las dosis deben ajustarse en función de los controles analíticos.

1.10.1.2.- En pacientes con insuficiencia cardíaca:

Estudios “*in vivo*” con vitamina D han demostrado una disminución de los niveles de PTH así como una disminución de la fibrosis miocárdica y una mejoría de la función ventricular diastólica⁹¹. Tal y como se muestra en la tabla 6, en enfermos con insuficiencia renal existen trabajos que han demostrado una disminución de las hospitalizaciones por patología cardiovascular (OPERA-Trial¹²²) y otros han reflejado una mejoría ecocardiográfica tras el tratamiento con vitamina D o análogos¹²⁴. El tratamiento en pacientes con IC no ha mostrado tampoco un claro beneficio. Zia y cols realizaron un estudio con pacientes con disfunción ventricular severa de origen afroamericano en que el tratamiento se asoció a una corrección de los niveles de PTH con una mejora del estrés oxidativo y de la función ventricular; si bien la muestra era muy pequeña (n=14)¹⁶³. Así pues, a pesar de la mayor prevalencia de hiperparatiroidismo en pacientes con insuficiencia cardíaca y los numerosos trabajos que lo relacionan con un probable peor pronóstico de la enfermedad, todavía no existen evidencias suficientes para una indicación clara de tratamiento.

1.11.- IMPORTANCIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LOS FACTORES DE RIESGO EN IC

La insuficiencia cardíaca es pues una enfermedad muy prevalente en nuestra sociedad que asocia una alta mortalidad y morbilidad. Existen factores de riesgo cardiovascular establecidos asociados a la incidencia y el pronóstico de estos pacientes. Los factores de riesgo cardiovascular más importantes son el tabaco, la tensión arterial, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, el sedentarismo, el abuso de alcohol etc.¹⁶⁴. Los factores de riesgo cardiovascular convencionales están asociados con un aumento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y con la mortalidad en la población general¹⁶⁵.

Diversos marcadores de mal pronóstico han sido descritos en la IC como la edad, la cardiopatía isquémica, la disfunción ventricular y la insuficiencia renal así como la anemia, la hiponatremia, el sexo masculino y la diabetes¹⁶⁶.

La identificación de factores de riesgo modificables nos ayudarán a la prevención del desarrollo de

INTRODUCCIÓN

la enfermedad. Las alteraciones en el metabolismo mineral pueden ser potenciales factores de riesgo modificables.

Los biomarcadores (NT-proBNP, PCR) pueden ayudarnos a identificar aquellos individuos con riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y así aumentar el impacto de las medidas preventivas. Como se ha demostrado previamente diversos estudios han relacionado tanto la PTH como el déficit de vitamina D con un aumento del riesgo cardiovascular y del desarrollo de insuficiencia cardíaca debido a sus receptores ubicados en diversos órganos como el corazón, incluso se han visto relacionadas con un posible aumento de la mortalidad. Además, los niveles de PTH pueden ser un futuro marcador para el diagnóstico o puede proveer de información adicional junto con otros biomarcadores para la estimación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁶⁷. La evaluación de la PTH, en comparación con otros biomarcadores emergentes, aporta ciertas ventajas siendo éste de amplia accesibilidad y requiere un corto período de tiempo de análisis. Aún no existen evidencias claras en la efectividad del tratamiento en estos pacientes.

Se desconoce el papel que desempeñan la PTH y la vitamina D en pacientes con insuficiencia cardíaca estable y su posible relación con el pronóstico en España, al encontrarnos en un país con alta exposición solar parece relevante evaluar el impacto de estas hormonas en la evolución de la enfermedad y su uso como predictores de gravedad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

No existen estudios que evalúen la influencia de la vitamina D y la PTH en la población española. Considerando que los países mediterráneos están expuestos a un mayor número de horas de sol en comparación a los países nórdicos y anglosajones, cabría esperar que la falta de exposición solar tenga una menor relevancia. La prevalencia elevada de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica y sus efectos sistémicos es ampliamente conocida, no así en los pacientes con insuficiencia cardíaca. La identificación precoz del hiperparatiroidismo secundario en la práctica clínica diaria podría identificar factores de mal pronóstico y servir de herramienta para estratificar a los enfermos de alto riesgo.

2.2.- HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

2.2.1.- HIPÓTESIS NULA

La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia cardíaca es igual a la de la población general.

2.2.2.- HIPÓTESIS ALTERNATIVA

La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario es superior a la de la población general en pacientes con insuficiencia cardíaca.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVOS

3.1.- OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con IC estable controlados en Consultas Externas de una Unidad especializada en IC (UIC).

3.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Describir las características epidemiológicas y estudiar otros factores de riesgo cardiovascular establecidos en IC.

- b) Determinar la prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes con IC controlados en Consultas Externas de la UIC.

- c) Analizar la relación entre la presencia de hiperparatiroidismo secundario/déficit de vitamina D y los tratamientos utilizados en la IC así como evaluar su relación con datos ecocardiográficos, clínicos y analíticos.

- d) Analizar la relación de la vitamina D/PTH con otros biomarcadores como NT-proBNP, TnT, PCR.

- e) Estudiar la asociación entre los niveles de vitamina D/PTH y la morbimortalidad por causa global o cardiovascular.

- f) Determinar qué pacientes serían candidatos a realizar tratamiento según las guías de la SEN (Sociedad Española de Nefrología¹⁶²)

OBJETIVOS

4. PACIENTES Y MÉTODO

PACIENTES Y MÉTODO

PACIENTES Y MÉTODO

4.1.- DISEÑO

Estudio unicéntrico, prospectivo y observacional de una cohorte de pacientes con diagnóstico de IC, en situación de estabilidad clínica, controlados en una Unidad Específica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Vall d'Hebrón (UIC).

Período de inclusión: se incluyeron los pacientes visitados en la UIC desde marzo de 2013 hasta marzo de 2014.

Período de seguimiento: tras la inclusión se realizó un seguimiento de 12 meses de acuerdo con las visitas de seguimiento recogidas en el protocolo de la UIC por los responsables de la atención (Anexos. Apartado 8.1)

Al finalizar el período de seguimiento se recabó información sobre ingresos hospitalarios y/o visitas a urgencias o fallecimiento al año, así como del inicio de tratamiento con vitamina D o quelantes del fósforo.

Los datos se almacenaron en una base de datos diseñada específicamente para el estudio en las que se incluyeron las siguientes variables del estudio: número de registro y fecha de inclusión, datos demográficos (edad, sexo, talla, peso), comorbilidades asociadas (diabetes, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, enfermedad pulmonar, arteriopatía, enfermedad cerebrovascular), datos del electrocardiograma (ritmo, QRS, frecuencia cardíaca), datos ecocardiográficos actualizados como máximo el año anterior a la inclusión (diámetros auricular y ventricular, fracción de eyección, hipertrofia ventricular, calcificación valvular y dispositivos), etiología de la IC reflejada en la historia clínica y clase funcional según la NYHA en el momento de la inclusión.

Para garantizar la confidencialidad de los datos se asignó a cada paciente un código individual conocido únicamente por el investigador principal y se siguieron las recomendaciones de acuerdo con la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los resultados analíticos fueron accesibles para todos los profesionales sanitarios que atendían habitualmente a los pacientes y no se realizó ninguna intervención específica ni sobre el tratamiento ni sobre el manejo del paciente. La introducción de los datos en la base de datos fue

PACIENTES Y MÉTODO

realizada exclusivamente por el investigador principal.

Las determinaciones analíticas incluían las determinaciones habituales según el protocolo de la UIC con la adición de vitamina D, PTH, renina y aldosterona. Todas las determinaciones se realizaron en el laboratorio del Hospital de la Vall d'Hebrón según la práctica habitual del mismo.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y Comisión de Proyectos de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, el 21 de diciembre de 2012 y por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (*ref.JRI-ICC-2012-01*).

4.2.- CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para estimar la prevalencia del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con IC crónica, con una precisión del 5%, suponiendo que esta prevalencia es del 20% en la población general, mediante un intervalo con un 95% de confianza bilateral para una variable normal, será necesario reclutar una muestra de 246 individuos.

4.3.- SUJETOS DEL ESTUDIO

Se incluyeron de manera aleatoria aquellos pacientes que acudieron a visitarse en el orden de las 2 primeras visitas y los 3 primeros de las visitas consecutivas de lunes a viernes visitados en la UIC.

La procedencia de los enfermos era: ambulatorio, urgencias, hospitalización o consultas externas de otras especialidades.

Una vez seleccionados los pacientes que cumplían los criterios de inclusión inicialmente se contactó telefónicamente y se les facilitó información sobre el estudio ofreciéndose la posibilidad de participar. En caso de que la respuesta fuese afirmativa se citaba el mismo día que tenía la visita médica programada, con la especialista en enfermería de la UIC, donde se recogían las constantes y se realizaba una extracción analítica en ayunas. Antes de cualquier procedimiento, el paciente era nuevamente informado personalmente y se obtenía el consentimiento informado.

PACIENTES Y MÉTODO

4.3.1- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca en fase estable visitados en la UIC de Vall d'Hebrón. Definición de estabilidad: aquellos pacientes que presentan insuficiencia cardíaca por un largo tiempo se considera que presentan IC crónica. Un paciente con síntomas y signos de IC que se ha mantenido sin cambios al menos durante un mes se define como “IC estable”¹.
- Mayores de edad.
- Obtención del Consentimiento informado escrito del paciente, con la previa aprobación.
- Aquellos que no cumplen ninguno de los criterios de exclusión.

4.3.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tratamiento con suplementos de vitamina D o quelantes del fósforo.
- Diagnóstico previo de hiperparatiroidismo primario.
- Ingreso en los últimos 3 meses por insuficiencia cardíaca aguda.
- Presencia de insuficiencia renal severa con filtrado glomerular (eGFR) inferior a 30 mL/min/m².
- Menores de edad.
- Deterioro cognitivo o incapacidad para entender y firmar el consentimiento informado.
- Negativa a participar en el estudio.

4.4.- VARIABLES DEL ESTUDIO

4.4.1.- DATOS GENERALES

- Código del paciente (número de Historia Clínica)
- Fecha de inclusión

4.4.2.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Edad (años)
- Sexo: hombre/mujer

PACIENTES Y MÉTODO

4.4.3.- VARIABLES CLÍNICAS

- Antecedentes patológicos del paciente en función de lo registrado en la historia clínica como son los factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, dislipemia, hábito tabáquico) y el índice de masa corporal.

- Comorbilidades asociadas como la enfermedad pulmonar crónica, enfermedad arterial periférica o antecedentes de enfermedad cerebrovascular.

- Índice de masa corporal/IMC: relación peso/altura

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla (m}^2\text{)}$$

- Tabaquismo: se considera que el paciente es exfumador si existe abandono del hábito tabáquico durante un período superior a 6 meses.

- Hipertensión arterial (HTA): se considera el paciente como hipertenso aquel que está catalogado como tal en la historia clínica con presión arterial superior a 140/90 mmHg (confirmada al menos en dos ocasiones en cualquier momento pasado). Además se recogen los valores de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) en el momento de la inclusión.

- Diabetes Mellitus (DM): si es referida por el paciente o cumple cualquiera de los siguientes criterios documentados en la historia clínica. a) glucemia en ayunas superior o igual a 126 (confirmada en 2 ocasiones), glucemia de >200 en cualquier momento o estar en tratamiento dietético o farmacológico para la diabetes. Se recoge también los valores de Hemoglobina glicosilada.

- Dislipemia (DLP): se considera que el paciente presenta dislipemia aquél que presenta LDL >160mg/dL / colesterol total >240mg/dL / HDL <4mg/dL / TG>200mg/dL o uso de tratamiento antilipemiente.

- Enfermedad arterial periférica: si presenta en datos de la historia clínica antecedentes de claudicación intermitente, antecedentes de revascularización o índice tobillo-brazo <0,9.

PACIENTES Y MÉTODO

- Enfermedad cerebrovascular: se considera cualquier evento cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio) documentados en informe de especialista y reflejado en la historia clínica.

- Enfermedad pulmonar crónica: nos referimos a asma (extrínseca o intrínseca) o EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) diagnosticado mediante pruebas funcionales respiratorias así como aquellos pacientes en tratamiento broncodilatador crónico.

4.4.4.- ESTUDIO DE LA ETIOLOGÍA

Se recogen las diferentes etiologías de la IC en función de los datos recogidos en la Historia Clínica y se definen como:

- IC isquémica: aquellos pacientes que presenten cambios característicos en el electrocardiograma (ECG), estudio de imagen compatible, demostración de lesión coronaria por cateterismo o antecedente de revascularización coronaria.

- IC hipertensiva: en pacientes con antecedente de HTA, presencia de hipertrofia VI y ausencia de otras etiologías.

- Valvular: aquellos pacientes con valvulopatía severa demostrada por ecocardiografía que justifique la presencia de IC.

- Miocardiopatía dilatada idiopática: se identificará como miocardiopatía dilatada cuando exista una dilatación y disfunción contráctil del ventrículo izquierdo, o ambos ventrículos, acompañado de hipertrofia. Cuando no se conoce la etiología, se llama miocardiopatía dilatada idiopática.

- Tóxica: aquellos pacientes que han sido expuestos a cardiotóxicos como tratamiento oncológico, toxicidad farmacológica o enolismo prolongado sin conocerse otra causa.

- Otras: viral, enfermedades de depósito, Chagas, etc.

PACIENTES Y MÉTODO

- Idiopática: aquellos que la etiología es desconocida y no cumple ninguno de los criterios anteriores

4.4.5.- ESTUDIO DE LA CLASE FUNCIONAL SEGÚN LA NYHA

Se define según la sintomatología en los 3 meses previos y las guías de práctica clínica¹

- I: Sin limitación en la actividad física.
- II: Leve limitación física. Confortable en reposo aunque la actividad ordinaria produce fatiga, palpitaciones o disnea.
- III: Marcada limitación de la actividad física. Confortable en reposo pero la actividad física inferior a la ordinaria produce sintomatología como disnea, palpitaciones o fatiga.
- IV: Imposibilidad de realizar ninguna actividad sin disconfort, sintomatología en reposo.

4.4.6.- VARIABLES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Los datos del electrocardiograma se obtuvieron de la información de la historia.

- Frecuencia cardíaca: En el momento de la inclusión. (latidos por minuto).
- Ritmo: Se agrupó en 3 categorías: ritmo sinusal, fibrilación auricular/flutter o ritmo de marcapasos. Se considerará que el paciente tiene antecedente de fibrilación auricular tanto cuando se presente de forma paroxística como de forma permanente.
- Duración del QRS: superior (QRS ancho) o inferior (QRS estrecho) a 120 mseg.

4.4.7.- VARIABLES DE TRATAMIENTO

Se recogieron los fármacos prescritos en el momento de la inclusión según el registro de la historia clínica y los datos de atención primaria. Se clasificaron según la dosis de cada fármaco (*Tabla 1*). Otros fármacos como la digoxina, ivabradina, hierro o eritropoyetina (EPO) se recogieron de forma binaria (sí/no).

PACIENTES Y MÉTODO

Tabla 9. Dosificación de los fármacos en IC.

Dosis oral (mg/día)	Baja (inferior/igual a 25%)	Media (>25%-<75%)	Alta (Superior/igual a 75%)
IECAs			
Captoprilo	Inferior/igual a 37,5	>37,5 - <112,5	Superior/igual a 112,5
Enalaprilo	Inferior/igual a 5	>5 - <15	Superior/igual a 15
Perindopril	Inferior/igual a 1	>1 - <3	Superior/igual a 3
Lisinopril	Inferior/igual a 5	>5 - <15	Superior/igual a 15
Ramiprilo	Inferior/igual a 2,5	>2,5 - <7,5	Superior/igual a 7,5
ARA II			
Losartán	Inferior/igual a 25	> 25 - <75	Superior/igual a 75
Candesartán	Inferior/igual a 4	> 4 - <12	Superior/igual a 12
Irbesartán	Inferior/igual a 75	> 75 - <225	Superior/igual a 225
Eprosartán	Inferior/igual a 200	> 200 - <600	Superior/igual a 600
Telmisartán	Inferior/igual a 20	> 20 - <60	Superior/igual a 60
Valsartán	Inferior/igual a 40	> 40 - <120	Superior/igual a 120
Olmesartán	Inferior/igual a 10	> 10 - <30	Superior/igual a 30
Diuréticos			
Furosemida	Inferior/igual a 100	> 100 - <300	Superior/igual a 300
Torasemida	Inferior/igual a 50	> 50 - <150	Superior/igual a 150
Clortalidona	Inferior/igual a 25	> 25 - <75	Superior/igual a 75
Hidroclorotiazida	Inferior/igual a 25	> 25 - <75	Superior/igual a 75
Indapamida	Inferior/igual a 1,25	> 1,25 - <3,75	Superior/igual a 3,75
Amilorida	Inferior/igual a 5	> 5 - <15	Superior/igual a 15
Inhibidores aldosterona			
Espironolactona/ Eplerenona	Inferior/igual a 12,5	> 12,5 - <37,5	Superior/igual a 37,5
Antagonistas del calcio dihidropiridinas			
Amlodipino	Inferior/igual a 2,5	> 2,5 - <7,5	Superior/igual a 7,5
Lercanidipino	Inferior/igual a 5	> 5 - <15	Superior/igual a 15
Nicardipino	Inferior/igual a 30	> 30 - <90	Superior/igual a 90
Nifedipino	Inferior/igual a 15	> 15 - <45	Superior/igual a 45
Betabloqueantes			
Carvedilol	Inferior/igual a 12,5	> 12,5 - <37,5	Superior/igual a 37,5
Nevibolol	Inferior/igual a 2,5	> 2,5 - <7,5	Superior/igual a 7,5
Bisoprolol	Inferior/igual a 2,5	> 2,5 - <7,5	Superior/igual a 7,5
Metoprolol	Inferior/igual a 50	> 5 - <150	Superior/igual a 150

PACIENTES Y MÉTODO

Al final del estudio se recogen aquellos pacientes en los que durante el año de seguimiento se ha iniciado tratamiento con suplementos de vitamina D o que alteren el metabolismo fosfocálcico (registrado como si/no).

4.4.8.- VARIABLES DE LABORATORIO

La extracción de sangre se realizó en ayunas a primera hora de la mañana en el Hospital de la Vall d'Hebrón. por personal experto de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca y tras la firma del Consentimiento informado Mediante venopunción de la vena cubital se obtienen 40cc para su procesamiento.

Tabla 10. Variables de laboratorio y sus unidades.

Variable	Unidades
Hemoglobina (Hb)	g/dL
Sodio (Na)	mmol/L
Fósforo (P)	mg/dL
Calcio (Ca)	mg/dL
Magnesio (Mg)	mg/dL
Filtrado glomerular (eGFR)	mL/min/1,73m ²
Colesterol total	mg/dL
Colesterol LDL	mg/dL
Colesterol HDL	mg/dL
Triglicéridos (TG)	mg/dL
Albúmina	g/dL
Hemoglobina glicosilada (Hb glicosilada)	% de Hb mU/L
Tirotropina (TSH)	ng/mL
Troponina T (Tn T)	mg/dL
Proteína C reactiva (PCR)	pg/mL
NT-proBNP	ng/mL/h
Renina	ng/dL
Aldosterona	pg/mL
Paratirina (PTH)	ng/mL
25-Hidroxi-vitamina D3	

Con las muestras obtenidas se realizaron las siguientes determinaciones:

- Analítica básica: Hemograma, ionograma, estudio de minerales y función renal. Perfil lipídico y albúmina.

Para el estudio del calcio se ha utilizado el calcio plasmático.

En cambio, al analizar qué pacientes son tributarios de tratamiento específico se ha utilizado la

PACIENTES Y MÉTODO

fórmula del calcio corregido:

$$\text{Calcio corregido (mg/dL)} = (4.0 - \text{Albumina sérica [g/dl]}) \times 0.8 + \text{Ca total (mg/dL)}$$

- Estudio hormonal: renina, aldosterona, TSH, PTH, vitamina D.
- Biomarcadores: PCR, TnT, NT-proBNP.
- Otros: Hemoglobina glicosilada.

Consideraciones:

- Para el diagnóstico de anemia se utilizaron los clásicos criterios de la Organización Mundial de la Salud¹⁶⁸: hemoglobina < 13 g/l en varones y < 12 g/l en mujeres.
- Se recoge el filtrado glomerular (eGFR) según estimación CKD-EPI en el momento de la inclusión. Se define insuficiencia renal como aquellos que presenten eGFR por debajo de 60mL/min/1,73m².
- El estudio hormonal se realiza según la práctica clínica habitual, se recoge la muestra en reposo y se analizan los valores según las referencias ambulatorias del laboratorio.

Dividimos los valores de la vitamina D según los valores de nuestro laboratorio en 3 grupos:

- Déficit de vitamina D: valores por debajo de 20 ng/mL
- Insuficiencia de vitamina D: valores por debajo de 30 ng/mL
- Niveles óptimos: valores entre 30 y 80 ng/mL

Así pues se considera normalidad valores por encima de 30 ng/mL (tal y como viene definido por la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF) y la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)¹⁰⁸)

- Para el presente estudio se definió como hiperparatiroidismo valores de PTH por encima de 65 pg/mL.

4.4.9.- VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS

Todos los pacientes estudiados deben tener realizada una ecocardiografía como máximo en los últimos 12 meses o bien se solicita una nueva. Se realiza por personal experto del Gabinete de ecocardiografías del servicio de Cardiología, siguiendo las recomendaciones de las guías de ecocardiografía¹⁶⁹.

PACIENTES Y MÉTODO

Las variables recogidas fueron:

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI):

a) - Deprimida (definida por una FEVI por debajo de 50%)

b) - Preservada (definida por una FEVI por igual o superior al 50%) con presencia de disfunción ventricular definida ecográficamente¹.

- Diámetros:

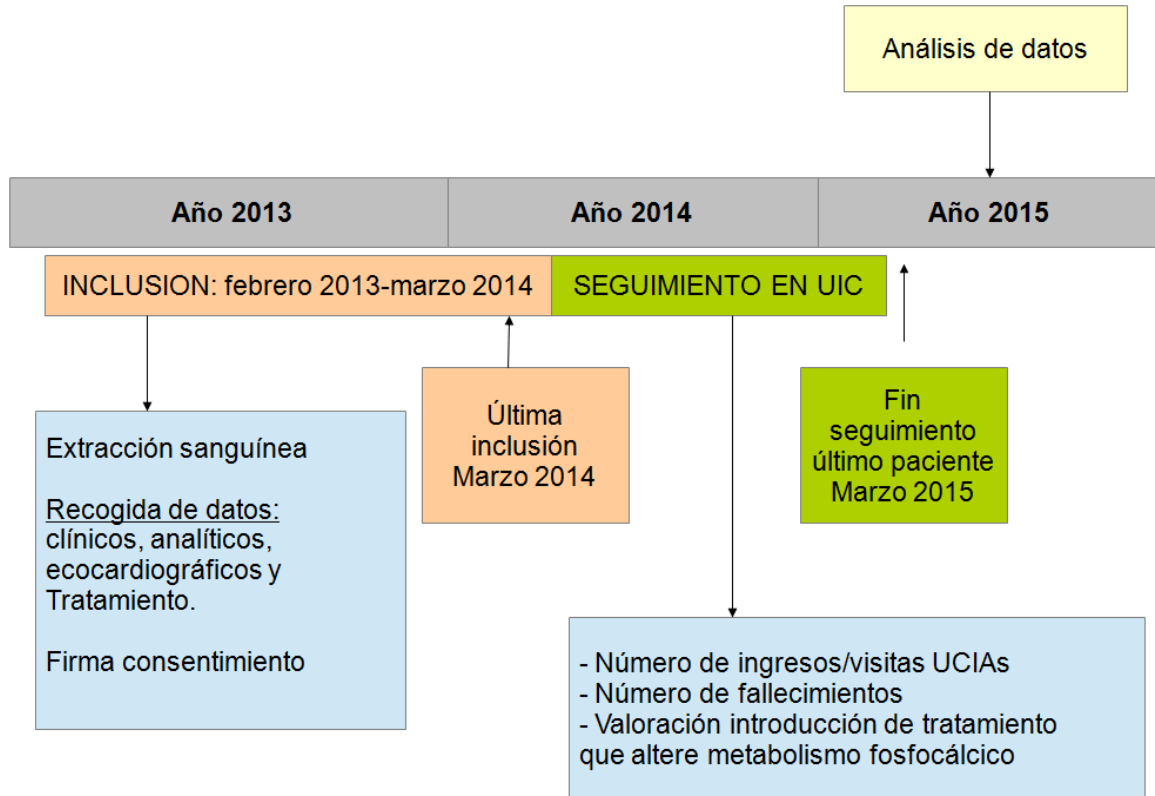
a) Los diámetros de la aurícula izquierda se han definido según los valores del gabinete de ecografías del Hospital Vall d'Hebrón de la siguiente manera: a) normal (por debajo de 50mm), b) ligeramente dilatada (entre 50-55mm), c) moderadamente dilatada (entre 55-60mm) y d) severamente dilatada (por encima de 60mm)

b) Los diámetros del ventrículo izquierdo se han definido según las Guías de Ecocardiografía Americanas y la Asociación Europea de imagen cardiovascular¹⁶⁹. Según valores de referencia para hombres/mujeres respectivamente: a) normal (<59/<53mm), b) ligeramente dilatado (59-63/53-56mm), c) moderadamente dilatado (>63-68/57-61), severamente dilatado (>68/>61)

- La presencia de hipertrofia ventricular y calcificación valvular se determina según los informes de la ecografía.

4.5.- CRONOGRAMA

Figura 8. Cronograma.



4.6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se describen mediante su tabla de frecuencias con porcentajes, y se representan gráficamente mediante un diagrama de barras o sectores. Las variables numéricas se resumen mediante estadísticos descriptivos básicos (media, desviación estándar, cuartiles, mínimo, máximo) y se representan gráficamente mediante su histograma de frecuencias. Para aquellas variables numéricas cuya distribución esté alejada de la normalidad, se considera emplear su logaritmo en los análisis estadísticos.

Para analizar la relación existente entre dos variables numéricas, se calcula el coeficiente de correlación de Pearson o el de Spearman (no-paramétrico), según su distribución. Para comparar la media de una variable entre 2 o más grupos, se utilizaron respectivamente el test t de Student o el test ANOVA, si la distribución es normal; y los tests no-paramétricos U de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis de comparación de distribuciones, si no podemos considerar que la distribución es normal.

Para analizar la relación entre dos variables categóricas, se calculó su tabla de contingencias y se utilizó el test chi-cuadrado o el exacto de Fisher para contrastar la hipótesis de independencia entre ellas. Cuando una de las variables pueda considerarse ordinal (por ejemplo, los cuartiles de Vitamina D), utilizamos el test gamma ordinal.

Para aquellas variables que se encuentren significativamente asociadas con las variables principales del estudio (PTH y Vitamina D), se realizará un modelo de regresión lineal múltiple para comprobar si esta relación continúa siendo significativa, una vez corregida por otras variables. Se utilizará un método de selección de variables por pasos (stepwise) para elegir el modelo que mejor predice las variables respuesta (PTH y Vitamina D), con el menor número de variables posible.

La función de supervivencia se estima y se representa gráficamente mediante el método de Kaplan-Meier. Si un paciente no ha tenido el evento al final del seguimiento (1 año), consta como censurado en este tiempo de 1 año.

Se utiliza el software estadístico SPSS 19.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) y el R 3.0.0 (R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria) para realizar los análisis y gráficos. En general, a menos que se indique lo contrario, los tests estadísticos son bilaterales, y se consideran significativos los que tengan un p-valor menor que 0.05 (nivel de significación alfa del 5%).

4.7.- ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica y la Comisión de Proyectos de Investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron, el 21 de diciembre de 2012 (Anexos. Apartado 8.2).

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)(Anexos. Apartado 8.3), clasifica el 11 de diciembre de 2012 el estudio como “Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo” (EPA-SP) y de acuerdo con el artículo 58 de la ley 30/1992, de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y el Procedimiento Administrativo Común, fue aprobado por la Dirección General de Ordenación y Regulación Sanitarias el 19 de abril de 2013.(ref JRI-ICC-2012-01)(Anexos. Apartado 8.4)

Se obtuvo el consentimiento informado (anexo IV) de acuerdo con la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal en todos los pacientes para la inclusión en el estudio y extracción sanguínea (Anexos. Apartado 8.5).

PACIENTES Y MÉTODO

RESULTADOS

5. RESULTADOS

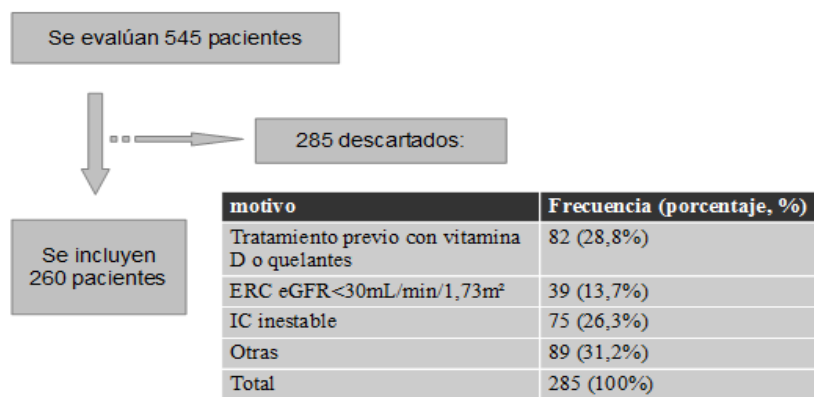
RESULTADOS

RESULTADOS

5.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO

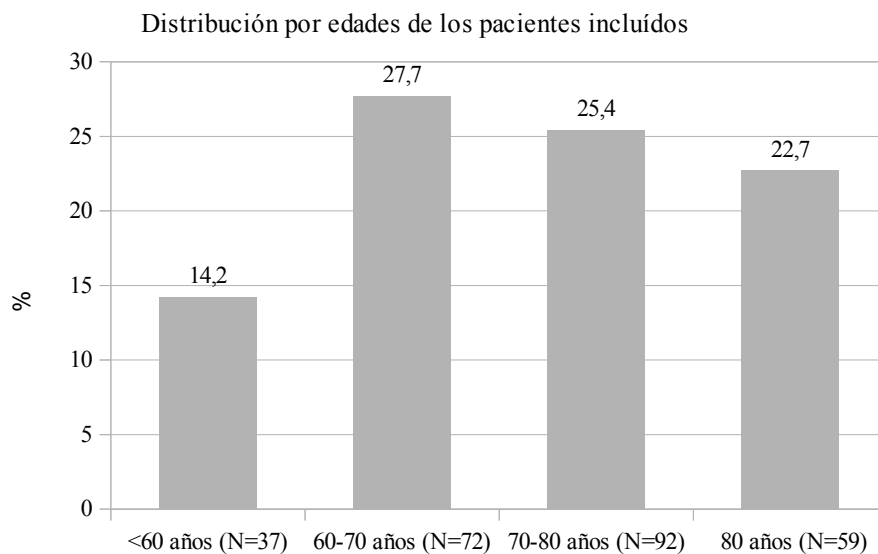
Entre marzo de 2014 y marzo de 2015 se evaluaron un total de 545 pacientes visitados en la UIC de los cuales 260 cumplían los criterios de inclusión. Los restantes 285 fueron descartados por diferentes motivos como estar en tratamiento con suplementos de vitamina D o quelantes, presentar insuficiencia renal grave, haber presentado descompensaciones de IC con algún ingreso hospitalario en los 3 meses previos a la visita u otras causas como la presencia de deterioro cognitivo, negación del paciente, no acudir a la consulta o no cumplir cualquiera de los criterios de inclusión. (Figura 9)

Figura 9. Selección de pacientes.



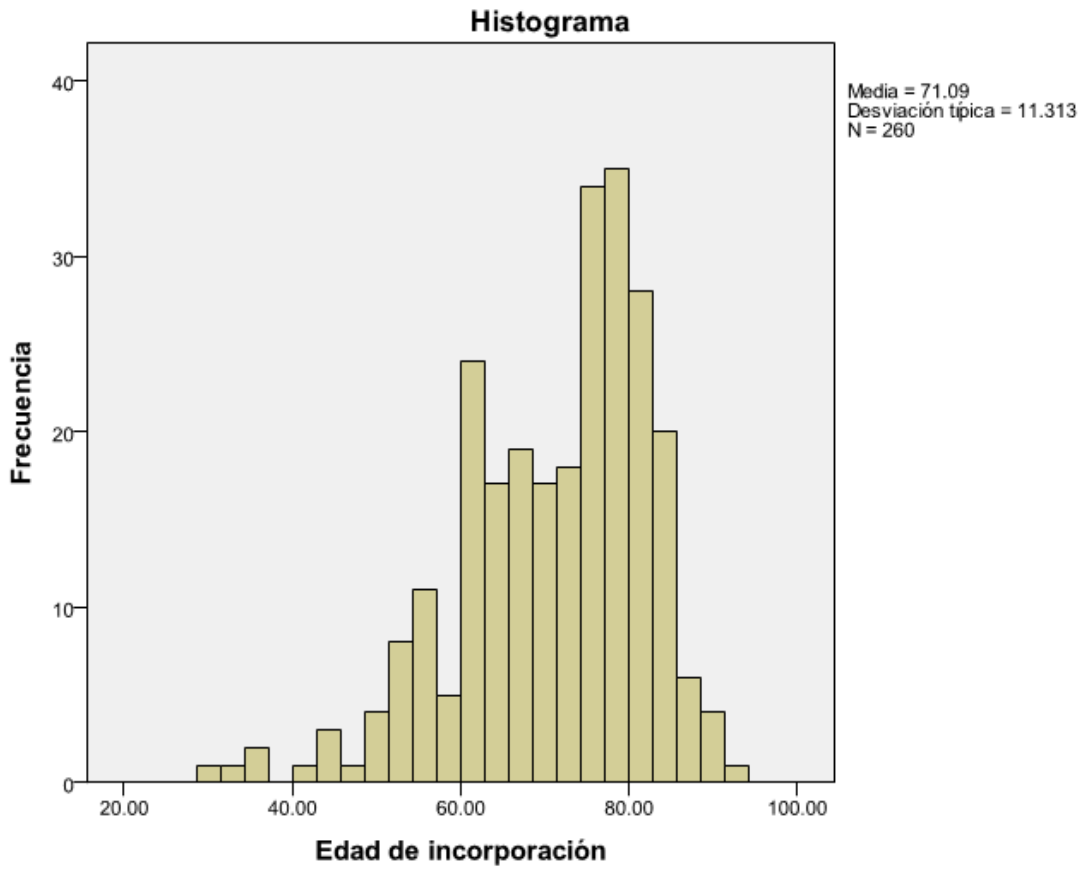
5.1.1- DATOS DEMOGRÁFICOS, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Figura 10. Distribución etaria.



RESULTADOS

Figura 11. Histograma según edad.



Se incluyeron 260 pacientes con una media de edad de 71 años (Tabla 10. Figura 10 y 11) de los cuales dos tercios eran varones.

Las comorbilidades más prevalentes fueron la dislipemia, la hipertensión arterial y la diabetes. Uno de cada diez enfermos era fumador activo y casi un tercio presentaba enfermedad pulmonar crónica. El esto de comorbilidades se detalla en la tabla 10.

Los pacientes tenían una frecuencia cardíaca con valores inferiores a 70 latidos por minuto de media. Más de la mitad de los pacientes estaban en ritmo sinusal y presentaban un QRS ancho. (Tabla 11).

RESULTADOS

Tabla 11. Datos demográficos, comorbilidades y electrocardiográficos.

Edad y sexo	Frecuencia (porcentaje, %)	Media \pm desviación típica	N
Edad		71,08 \pm 11,31	260
Género			260
- Hombre	166 (63,8%)		
- Mujer	94 (36,2%)		
Comorbilidades	Frecuencia (porcentaje, %)	Media \pm desviación típica	N
Dislipemia	203 (78,1%)		260
Hipertensión arterial	189 (72,7%)		260
TAS (mmHg)		125,2 \pm 21	
TAD (mmHg)		71,1 \pm 13,3	
Diabetes	120 (46,2%)		260
IMC (Kg/m²)		29,3 \pm 5,0	259
- Normal (<25)	66 (25,5%)		
- Sobrepeso (25-30)	86 (33,2%)		
- Obesidad (>30)	107 (41,3%)		
Peso (Kg)		78,57 \pm 15,9	
Talla (m)		163,9 \pm 5,0	
No fumador	149 (57,3%)		260
Exfumador	82 (31,5%)		
Fumador	29 (11,2%)		
Enfermedad pulmonar crónica	78 (30%)		260
Enfermedad. arterial periférica	33 (12,7%)		260
Enfermedad cerebrovascular	30 (11,5%)		260
ECCG	Frecuencia (porcentaje, %)	Media \pm desviación típica	N
Frecuencia cardíaca (latidos/min)		69,2 \pm 12,3	260
Sinusal	136 (52,3%)		259
Fibrilación auricular/Flutter	84 (32,3%)		
Marcapasos	39 (15%)		
QRS ancho (>120mseg)	132 (50,8%)		260

IMC (Índice de Masa Corporal), TAD (tensión arterial diastólica), TAS (tensión arterial sistólica).

5.1.2.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Casi la mitad de los pacientes estaban con dosis altas de IECAS/ARAII y betabloqueantes, menos del 20% tomaban bloqueantes de los canales del calcio y menos de la mitad tomaban inhibidores de la aldosterona. En la tabla 12 se recoge la dosificación de los diferentes tratamientos.

RESULTADOS

Tabla 12. Estudio del tratamiento farmacológico.

Fármaco	Frecuencia (porcentaje, %)	N
IECA/ARAI		260
∅	38 (14,6%)	
Dosis bajas	52 (20%)	
Dosis medias	59 (22,7%)	
Dosis altas	111 (42,7%)	
Betabloqueantes		260
∅	46 (17,7%)	
Dosis bajas	49 (18,8%)	
Dosis medias	45 (17,3%)	
Dosis altas	120 (46,2%)	
BCC		260
∅	228 (87,7%)	
Dosis bajas	4 (1,5%)	
Dosis medias	11 (4,2%)	
Dosis altas	17 (6,5%)	
Diuréticos		260
∅	45 (17,3%)	
Dosis bajas	187 (71,9%)	
Dosis medias-altas(1)	28 (10,8%)	
Inhibidores aldosterona		260
∅	138 (53,1%)	
Dosis bajas	14 (5,4%)	
Dosis medias	78 (30%)	
Dosis altas	30 (11,5%)	
Digoxina	49 (18,8%)	260
Ivabradina	25 (9,6%)	260
Hierro	35 (13,5%)	260
EPO	1 (0,4%)	260

BCC: bloqueantes canales del calcio, EPO: eritropoyetina

(1) Puesto que sólo había un paciente con dosis altas de diuréticos decidimos evaluar en conjunto las dosis medias-altas

5.1.3.- ETIOLOGÍA

La causa más frecuente de insuficiencia cardíaca fue la isquémica seguida de la cardiopatía hipertensiva, tal y como refleja la tabla 13.

RESULTADOS

Tabla 13. Etiología de la IC.

Etiología	Frecuencia (porcentaje, %)	N
Hipertensiva	47 (18,1%)	259
Isquémica	104 (40,2%)	
Valvular	32 (12,4%)	
Miocardiopatía dilatada	34 (13,1%)	
Enólica	4 (1,5%)	
Tóxica	4 (1,5%)	
Idiopática	5 (1,9%)	
Otras	29 (11,2%)	

5.1.4.- CLASE FUNCIONAL

La mayoría de los pacientes estaban en clase funcional II de la NYHA. (Tabla 14)

Tabla 14. Clase funcional.

NYHA	Frecuencia (porcentaje, %)	N
I	67 (25,8%)	260
II	146 (56,2%)	
III	47 (18,1%)	

5.1.5.- DATOS DE LABORATORIO

Los resultados de las pruebas analíticas mostraron una hemoglobina en los límites de la normalidad, así como los valores de los iones relacionados con el metabolismo fosfocálcico (Na, P, Mg). El perfil lipídico y glucémico se encontraba dentro de los rangos de referencia. La mayoría de los pacientes tenían una función renal conservada (figura 12). Los valores de troponina T y NT-proBNP eran elevados. La mayoría de los pacientes tenían niveles de vitamina D por debajo de los requerimientos, no alcanzaban valores óptimos el 95,7% de los pacientes. Respecto a la PTH, aproximadamente dos tercios de los pacientes presentaban hiperparatiroidismo (Tabla 15).

RESULTADOS

Tabla 15. Resultados analíticos.

Variable	Media±Desviación típica	Frecuencia (porcentaje, %)	N
Hemoglobina (g/dL) Anemia	12,9±1,8	100 (38,5%)	260
Sodio (mmol/L)	138,8±2,8		260
Fósforo (mg/dL) - Normofosfatemia (2,5-4,5 mg/dL)	3,4±0,5	250 (96,2%)	260
Magnesio (mg/dL) - Normomagnesemia (1,8-2,5 mg/dL)	2,0±0,3	205 (82%)	260
Calcio plasmático (mg/dL) - Normocalcemia (8,8-10,2 mg/dL)	9,1±0,5	201 (77,3%)	260
Colesterol total (mg/dL)	148,2±38,2		260
LDL (mg/dL)	103,4±32,7		260
HDL (mg/dL)	44,8±12,4		260
Triglicéridos(mg/dL)	149,7±124,4		260
Renina (ng/mL/h)	4,2±6,3		258
Aldosterona (ng/dL)	24,4±20,4		260
Albúmina (g/dL)	4,2±0,3		259
TSH (mU/l)	2,6±3,8		260
Hemoglobina glicosilada (%)	6,5±1,4		258
Filtrado glomerular - > 60 mL/min - < 60 mL/min	63,6±20,8	151 (58,1%) 109 (41,9%)	260
Proteína C reactiva (mg/dL)	1,1±2,4		255
Troponina T (ng/mL) (1) - Normal (<0,014) - Alto (>0,014)	0,03±0,08	87 (34,1%) 168 (65,9%)	255
NT-proBNP (pg/mL) Log NT-proBNP (2)	2307,6±6280,5 6,7±1,4		260
Vitamina D (ng/mL) - Deficiente (<20) - Insuficiente (20-30) - Optimo (30-80) Log vitamina D (2)	14,6±7,2 2,6±0,5	208 (80,6%) 39 (15,1%) 11 (4,3%)	258
PTH (pg/mL) - Normal (<65) - Alto (>65) Log PTH (2)	94,9±58,2 4,4±0,5	80 (30,8%) 180 (69,2%)	260

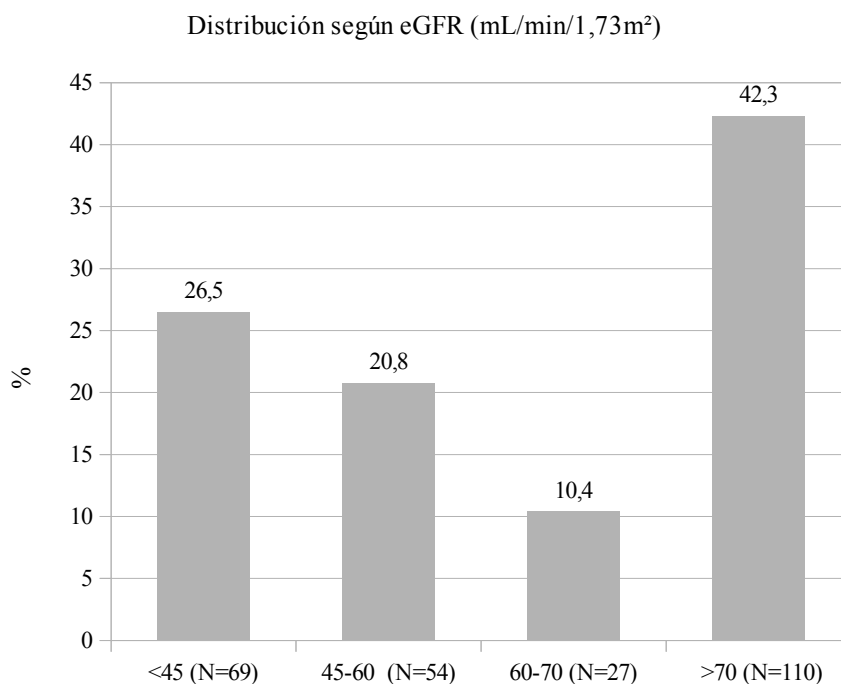
HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, TSH: Tirotrópina

(1) Dado que la TnT tiene una distribución muy extrema, se ha buscado una transformación que esté más cercana a la normalidad: el logaritmo del logaritmo+1 ($\log(\log(TnT+1))$), puesto que hay un paciente con $TnT=0,00$. Con esta transformación las características de la distribución son: LoglogTnT ($3,83\pm 0,76$).

(2) Calculadas según transformación logarítmica .

RESULTADOS

Figura 12. Distribución de los pacientes según el grado de insuficiencia renal.



5.1.6.- DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

El 11% de los enfermos era portador de DAI. Los datos más relevantes del ecocardiograma se reflejan en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados del estudio ecocardiográfico.

Datos ecocardiográficos	Frecuencia (porcentaje, %)	Media±Desviación típica	N
Diámetro aurícula izquierda (mm)		48,4±9,5	260
- Normal	165 (63,5%)		
- Ligeramente dilatada	44 (16,9%)		
- Moderadamente dilatada	33 (12,7%)		
- Severamente dilatada	18 (6,9%)		
Diámetro ventrículo izquierdo (mm)		55,3±9,9	260
- Normal	151 (58,1%)		
- Ligeramente dilatado	35 (13,5%)		
- Moderadamente dilatado	42 (16,2%)		
- Severamente dilatado	32 (12,3%)		
Fracción de eyección (%)		43,9±15,1	260
- Normal (>50)	100 (38,5%)		
- Deprimida (<50)	160 (61,5%)		

RESULTADOS

Continuación de la tabla 16.

Datos ecocardiográficos	Frecuencia (porcentaje, %)	N
Hipertrofia ventrículo izquierdo	155 (59,6%)	260
Calcificación valvular	60 (23,3%)	258
RCT	29 (11,2%)	260
DAI	42 (16,2%)	260

DAI: Desfibrilador automático implantable, RCT: terapia de resincronización cardíaca

5.2.- RELACIÓN ENTRE PTH Y OTRAS VARIABLES

5.2.1.- HIPERPARATIROIDISMO RESPECTO VALORES DE PTH NORMAL

5.2.1.1- Datos demográficos:

Los pacientes con hiperparatiroidismo tenían una media de edad significativamente superior que los que tenían PTH normal ($p=0,005$). No había diferencias entre ambos grupos en cuanto al género aunque es superior la frecuencia de hiperparatiroidismo en las mujeres. (Tabla 17)

Tabla 17. PTH según edad y género.

PTH	Media \pm desviación típica/Frecuencia (porcentaje,%)		Valor p
	Normal (N=80)	HPT (N=180)	
Edad	68,2 \pm 12,1	72,4 \pm 10,7	p=0,005
Género			p= 0,098(1)
- Hombre	57 (34,3%)	109 (65,7%)	
- mujer	23 (24,5%)	71 (75,5%)	

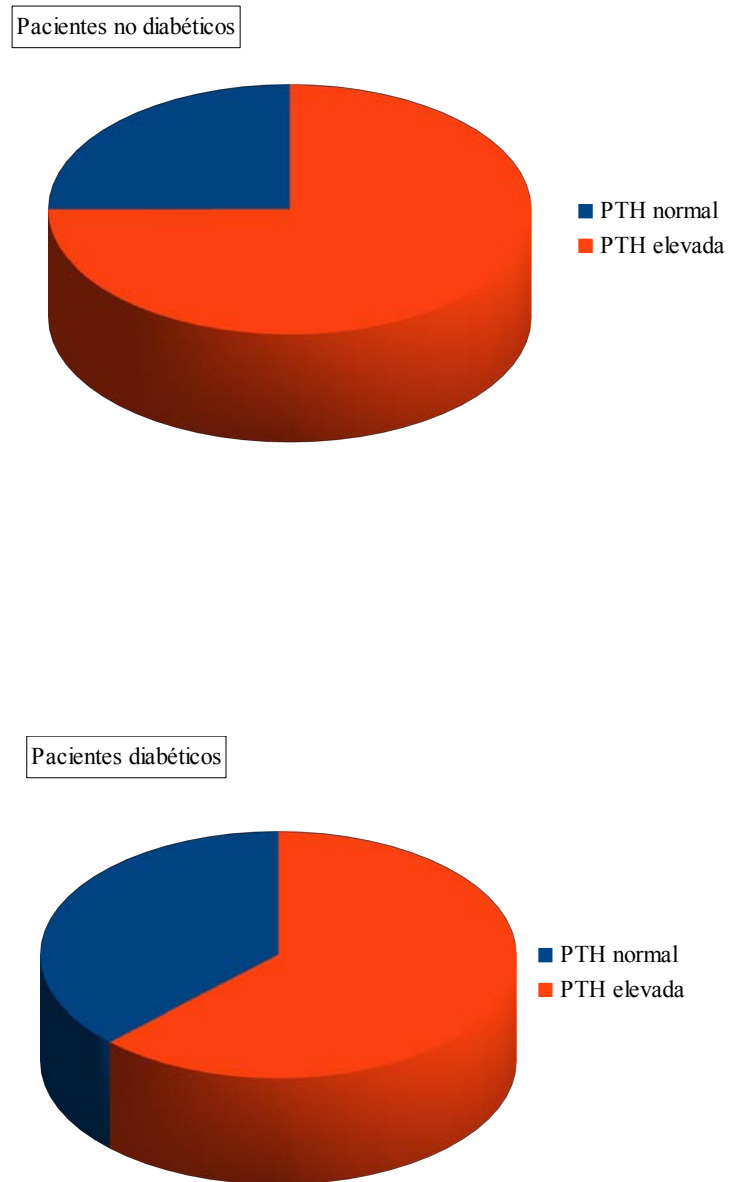
(1) $p=0,098$ en el test xi-cuadrado, OR=1,61 (IC 95% 0,91-2,85)

5.2.1.2.- Comorbilidades:

La frecuencia de hiperparatiroidismo fue menor en diabéticos en comparación con los no diabéticos ($p=0,029$) (Figura 13). Se objetivó que la frecuencia de PTH alta era superior en los pacientes con hipertensión y en los no fumadores (74,5%) pero sin alcanzar significación estadística. No hubo diferencias en el resto de comorbilidades tal y como se describe en la tabla (Tabla 18).

RESULTADOS

Figura 13. Distribución del hiperparatiroidismo en pacientes diabéticos y no diabéticos.



RESULTADOS

Tabla 18. Estudio de las comorbilidades.

	Media \pm desviación típica / Frecuencia (porcentaje, %)		Valor p
	PTH Normal	HPT	
	(N=80)	(N=180)	
Diabetes	45 (37,0%)	75 (62,5%)	p = 0,029(1)
No diabetes	35 (25%)	105 (75%)	
Dislipemia	60 (29,0%)	143 (70,4%)	p = 0,42
Hipertensión	53 (28%)	136 (72%)	p = 0,10
No Hipertensión	27 (38%)	44 (62%)	
- TAS mmHg	126,3 \pm 21,1	124,6 \pm 21	
- TAD mmHg	71,2 \pm 11,9	70,9 \pm 13,9	
IMC (Kg/m2)			p = 0,73
- Normal (<25)	19 (28,8%)	47 (71,2%)	
- Sobrepeso (25-30)	27 (31,4%)	59 (68,6%)	
- Obesidad (>30)	34 (31,5%)	74 (68,5%)	
Fumador	11 (37,9%)	18 (62,1%)	p = 0,10
Exfumador	31 (37,8%)	51 (62,2%)	
No fumador	38 (25,5%)	111 (74,5%)	
Enfermedad pulmonar crónica	26 (33,3%)	52 (66,7%)	p = 0,55
Enfermedad arterial periférica	11 (33,3%)	22 (66,7%)	p = 0,73
Enfermedad cerebrovascular	12 (40%)	18 (60,0%)	p = 0,24

(1) P=0,029 en el test xi-cuadrado (OR=0,56 (IC 95% 0,33-0,92))

5.2.1.3.- Datos electrocardiográficos

Tabla 19. Resultados de la ecocardiografía.

	Media \pm desviación típica/Frecuencia (porcentaje, %)		Valor p
	PTH Normal	HPT	
	(N=80)	(N=180)	
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	68,1 \pm 11,3	69,7 \pm 12,8	p=0,31
Ritmo			p=0,024(1)
- Sinusal	52 (38,2%)	84 (61,8%)	
- Fibrilación auricular	18 (21,4%)	66 (78,6%)	
- Marcapasos	10 (25,6%)	29 (74,4%)	
QRS ancho (>120mseg)	36 (27,3%)	96 (72,7%)	p=0,21

(1) para el test Xi-cuadrado

RESULTADOS

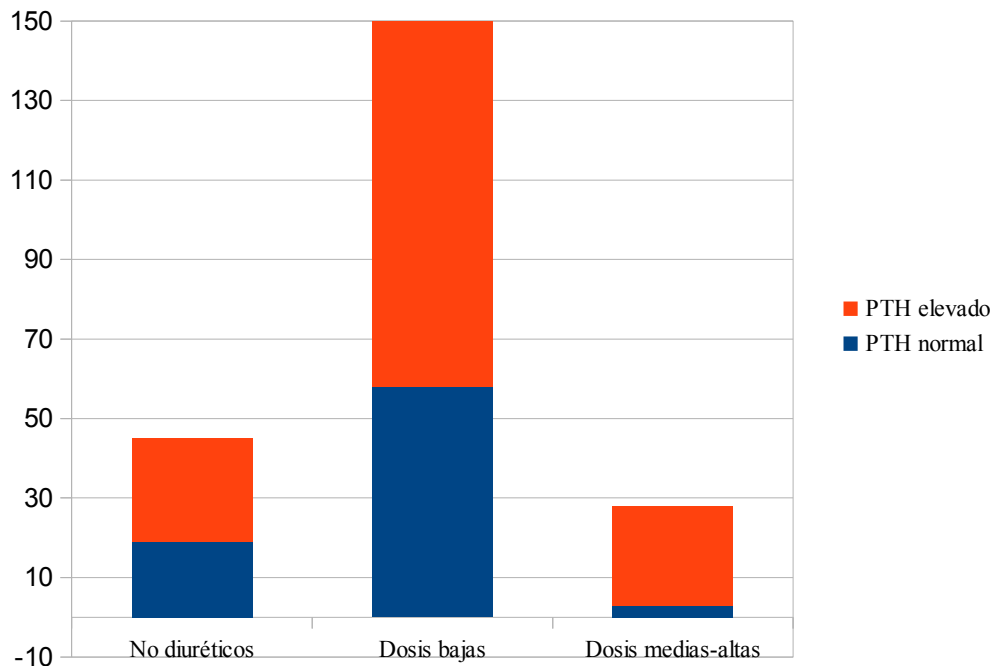
Se observó una relación significativa entre el tipo de ritmo y la PTH siendo la frecuencia de hiperparatiroidismo inferior en aquellos pacientes con ritmo sinusal en comparación con los enfermos en ritmo de marcapasos o con fibrilación auricular ($p=0,024$). No se evidencian diferencias en cuanto a la frecuencia cardíaca o el QRS (Tabla 19)

5.2.1.4.- Tratamiento del paciente

Se observó una relación significativa entre la dosis de diuréticos y los niveles de PTH, siendo el hiperparatiroidismo más frecuente en aquellos pacientes que tomaban dosis más altas ($p=0,004$) (Tabla 20. Figura 14).

También se observó una frecuencia más elevada de hiperparatiroidismo en pacientes en tratamiento con hierro oral sin llegar a alcanzar la significación estadística. Por el contrario, dosis más altas de inhibidores de la aldosterona se relacionaron con una reducción de la frecuencia de hiperparatiroidismo sin diferencias estadísticamente significativas. Tampoco hubo diferencias significativas entre los valores de PTH y el resto de fármacos (Tabla 20).

Figura 14. Distribución de hiperparatiroidismo en función de la dosis de diuréticos administrada.



RESULTADOS

Tabla 20. Valores de PTH en función del tratamiento farmacológico.

	Media \pm desviación típica / Frecuencia (porcentaje, %)		Valor p
	PTH Normal (N=80)	HPT (N=180)	
IECA/ARAII			p=0,79
∅	11 (28,9%)	27 (71,1%)	
Dosis bajas	14 (26,9%)	38 (73,1%)	
Dosis medias	21 (35,6%)	38 (64,4%)	
Dosis altas	34 (30,6%)	77 (69,4%)	
Betabloqueantes			p=0,76
∅	13 (28,3%)	33 (71,7%)	
Dosis bajas	16 (32,7%)	33 (67,3%)	
Dosis medias	13 (28,9%)	32 (71,1%)	
Dosis altas	38 (31,7%)	82 (68,3%)	
BCC			p=0,66
∅	69 (30,3%)	159 (69,7%)	
Dosis bajas	1 (25%)	3 (75%)	
Dosis medias	5 (45%)	6 (54,5%)	
Dosis altas	5 (29,4%)	12 (70,6%)	
Diuréticos			p=0,004
∅	19 (42,2%)	26 (57,8%)	
Dosis bajas	58 (31%)	129 (69%)	
Dosis medias-altas	3 (7,4%)	25 (92,6%)	
Inhibidores aldosterona			p=0,71
∅	40 (29%)	98 (71%)	
Dosis bajas	1 (7,1%)	13 (92,9%)	
Dosis medias	20 (25,6%)	58 (74,4%)	
Dosis altas	19 (63,3%)	11 (36,7%)	
Digoxina	12 (24,5%)	37 (75,5%)	p=0,29 (1)
Ivabradina	6 (24%)	19 (76%)	p= 0,44 (2)
Hierro	6 (17,1%)	29 (82,9%)	p= 0,06 (3)

(1) P= 0,29 (OR=1,46 IC 95% 0,71-2,98)

(2) P= 0,44 (OR=1,45 IC 95% 0,558-3,79)

(3) P= 0,06 (OR=2,36 IC 95% 0,94-5,95)

5.2.1.5.- Etiología

No se encontraron diferencias significativas entre la etiología de la IC y los niveles de PTH (Tabla 21).

RESULTADOS

Tabla 21. PTH según la etiología de la IC.

Etiología	Media \pm desviación típica / Frecuencia (porcentaje, %)		Valor p
	PTH Normal (N=80)	HPT (N=179)	
Hipertensiva	11 (13,8%)	36 (20,1%)	p=0,129
Isquémica	33 (41,3%)	71(39,7%)	
Valvular	10 (12,5%)	22 (12,3%)	
Miocardiopatía dilatada	10 (12,5%)	24 (13,4%)	
Enólica	4 (1,5%)	0 (0%)	
Tóxica	2 (2,5%)	2 (1,1%)	
Idiopática	1 (1,3%)	4 (2,2%)	
Otras	9 (11,3%)	20 (11,2%)	

5.2.1.6.- Clase funcional

A pesar de que la clase funcional era más alta en los pacientes con valores de PTH elevados, no se observaron diferencias significativa (Tabla 22).

Tabla 22. PTH según la clase funcional.

NYHA	Media \pm desviación típica/Frecuencia (porcentaje, %)		Valor p
	PTH Normal (N=80)	HPT (N=180)	
I	24 (35,8%)	43 (64,2%)	p=0,23
II	44 (30,1%)	102 (69,9%)	
III	12 (25,5%)	35 (74,5%)	

5.2.1.7.- Datos de laboratorio

Valores más elevados de troponina T y de NT-proBNP se relacionaron con valores de PTH elevados de manera significativa ($p < 0,001$). Se observó una mayor prevalencia de pacientes con insuficiencia renal en aquellos con hiperparatiroidismo ($p < 0,001$). Niveles más elevados de magnesio así como de TSH también se relacionaron significativamente con valores altos de PTH ($p < 0,01$ y $p = 0,01$ respectivamente). No hubo diferencias en cuanto al resto de las variables estudiadas. (Tabla 23).

RESULTADOS

Tabla 23. PTH y variables de laboratorio.

	Media \pm desviación típica/Frecuencia (porcentaje, %)				Valor p
	PTH Normal	N	HPT	N	
Hemoglobina (g/dL)	12,9 \pm 1,5	80	12,8 \pm 1,9	180	p=0,53
Sodio (mmol/L)	138,9 \pm 2,6	80	138,7 \pm 2,8	180	p=0,67
Fósforo (mg/dL) - Normal (2,5-4,5) - Alterado	3,4 \pm 0,5 78 (31,2%) 2 (20%)	80	3,4 \pm 0,5 172 (68,8%) 8 (20%)	180	p=0,95(1)
Magnesio (mg/dL) - Normal (1,8-2,5) - Alterado	1,9 \pm 0,3 62 (30,2%) 16 (35,6%)	78	2 \pm 0,3 143 (69,8%) 29 (64,4%)	172	p<0,01 (1)
Calcio plasmático (mg/dL) - Normal (8,8-10,2) - Alterado	9,1 \pm 0,5 63 (31,3%) 17 (28,0%)	80	9 \pm 0,4 138 (68,7%) 42 (71,2%)	180	p=0,10 (1)
Colesterol total (mg/dL)	145,07 \pm 37,7	80	149,6 \pm 38,5	180	p=0,38
LDL (mg/dL)	101,5 \pm 31,99	80	104,2 \pm 33	180	p=0,55
HDL (mg/dL)	43,5 \pm 11,07	80	45,5 \pm 12,9	180	p=0,25
Triglicéridos (mg/dL) Log Triglicéridos	151,9 \pm 128,9 4,8 \pm 0,5	80	148,8 \pm 122,6 4,8 \pm 0,5	180	p=0,98(4)
TSH (mU/L) - Normal (0,55-4,7) - Alterado	2,1 \pm 2,2 73 (32,4%) 7 (20%)	80	2,9 \pm 4,2 152 (67,6%) 28 (80%)	180	p= 0,01 (1)
Hb glicosilada (%)	6,4 \pm 1,3	80	6,5 \pm 1,5	178	p=0,77
Insuficiencia renal	19 (17%)	80	90 (82,6%)	180	p<0,001(2)
Renina (ng/mL/h) Log Renina	3,3 \pm 5,6 0,1 \pm 1,6	79	4,6 \pm 6,5 0,4 \pm 1,7	179	p=0,18(4)
Aldosterona (ng/dL) Log aldosterona	21,6 \pm 16,1 2,9 \pm 0,6	80	25,6 \pm 22 2,9 \pm 0,7	180	p=0,52 (1)
Albúmina (g/dL)	4,2 \pm 0,3	80	4,1 \pm 0,3	179	p=0,13(4)
PCR (mg/dL) LogPCR	0,8 \pm 1,2 -0,9 \pm 1,2	78	2,8 \pm 4,2 -0,8 \pm 1,2	177	p=0,63(4)
Troponina T (ng/mL) - Normal (<0,014) - Alto (>0,014)	0,1 \pm 0,1 39 (44,8%) 40 (23,8%)	79	0,1 \pm 0,1 48 (55,2%) 128 (76,2%)	176	p=0,001(3)
NT-proBNP (pg/mL) logNT-proBNP	1252,2 \pm 2198, 1 6,2 \pm 1,4	80	2776,7 \pm 7363,6 6,9 \pm 1,3	180	p<0,001 (4)

LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, TSH: tiotropina

(1) prueba no paramétrica

(2) p<0,001 en el test xi-cuadrado, OR=3,21 (IC 95% 1,7-5,8)

(3) p<0,001 en el test xi-cuadrado, OR=2,60 (IC 95% 1,5- 4,5)

(4) calculadas mediante escala logarítmica

RESULTADOS

5.2.1.8.- Datos ecocardiográficos

No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes valores ecocardiográficos y los niveles de PTH (Tabla 24).

Tabla 24. PTH y resultados del estudio ecocardiográfico.

	Media \pm desviación típica / Frecuencia (porcentaje, %)		Valor p
	PTH Normal (N=80)	HPT (N=180)	
Diámetro aurícula izquierda			p= 0,22
- Normal	56 (33,9%)	109 (66,1%)	
- Ligeramente dilatada	9 (20,5%)	35 (79,5%)	
- Moderadamente dilatada	10 (30,3%)	23 (69,7%)	
- Severamente dilatada	80 (30,8%)	180 (69,2%)	
Diámetro ventrículo izquierdo			p= 0,55
- Normal	45 (29,8%)	106 (70,2%)	
- Ligeramente dilatada	9 (25,7%)	26 (74,3%)	
- Moderadamente dilatada	15 (35,7%)	27 (64,3%)	
- Severamente dilatada	11 (34,4%)	21 (65,6%)	
Fracción de eyección			p= 0,44
- Normal	28 (28%)	72 (72%)	
- Deprimida (<50)	52 (32,5%)	108 (67,5%)	
Hipertrofia ventrículo izquierdo	44 (28,4%)	111 (71,6%)	p= 0,31
Calcificación valvular	16 (26,7%)	44 (73,3%)	p= 0,44
RCT	6 (20,7%)	23 (79,3%)	p= 0,21
DAI	12 (29,3%)	29 (70,7%)	p= 0,80

DAI: desfibrilador automático implantable, OR: Odds ratio, RCT: terapia de resincronización cardíaca.

5.2.2.- ESTUDIO DE LAS VARIABLES SEGÚN CUARTILES DE PTH

Debido a que los valores de PTH son muy elevados con una media de 94,9pg/mL y la prevalencia de hiperparatiroidismo alcanza valores del 69% (Tabla 24), se decidió dividir la muestra en cuartiles y así poder evaluar mejor su relación con otros parámetros. De la misma manera, puesto que el 95% de los pacientes presentaban niveles de vitamina D subóptimos también se realizó un estudio por cuartiles (Q1, Q2, Q3, Q4).

RESULTADOS

5.2.2.1.- PTH y vitamina D

Los cuartiles bajos de vitamina D se asocian con cuartiles elevados de PTH de manera muy significativa manteniendo así una relación inversa ($p < 0,001$) (Tabla 25. Figura 15 y 16).

Tabla 25. Distribución de la vitamina D y PTH según cuartiles.

			Vitamina D en cuartiles				Valor p $p < 0,001(1)$
			Q1 vitD < 9,2	Q2 vitD > 9,2- < 13	Q3 vitD > 13- < 18,05	Q4 vitD > 18,05	
PTH en cuartiles	Q1 PTH < 59,5	Recuento	11	9	19	26	
		% de Categoría	16,90%	13,80%	29,20%	40,00%	
	Q2 PTH > 59,5- < 82,1	Recuento	13	21	12	18	
		% de Categoría	20,30%	32,80%	18,80%	28,10%	
	Q3 PTH > 82,1- < 114	Recuento	17	20	18	12	
		% de Categoría	25,40%	29,90%	26,90%	17,90%	
	Q4 PTH > 114	Recuento	25	15	14	8	
		% de Categoría	40,30%	24,20%	22,60%	12,90%	
Total		Recuento	66	65	63	64	
		% de Categoría	25,60%	25,20%	24,40%	24,80%	

(1) La relación entre cuartiles es $p < 0,001$ en el test gamma ordinal con una relación inversa. Se calcula la correlación no paramétrica de Spearman entre las variables numéricas de vitamina D y PTH y es negativa y muy significativa ($p < 0,001$). Puesto que los logaritmos de las variables tienen una distribución más cercanas a la normalidad, se calcula la correlación de Pearson entre ambos y sigue siendo negativa y muy significativa ($p < 0,001$).

RESULTADOS

Figura 15. Gráfico de dispersión entre logaritmos Vitamina D y PTH.

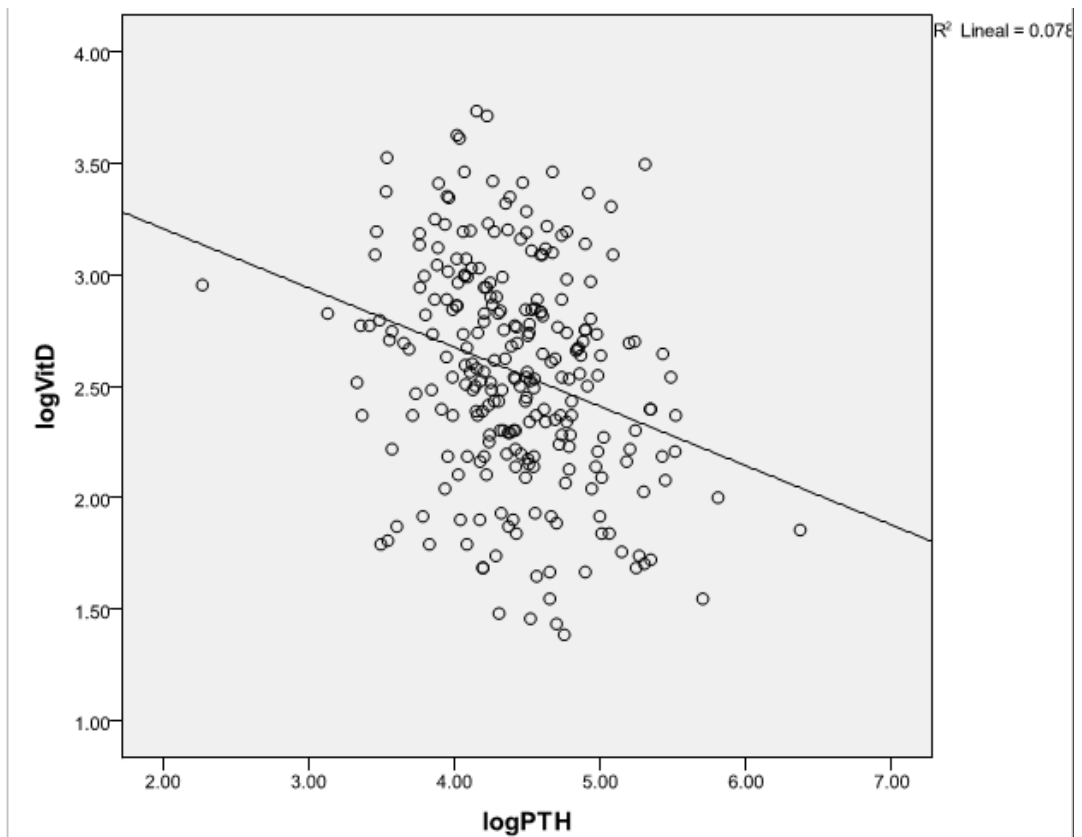
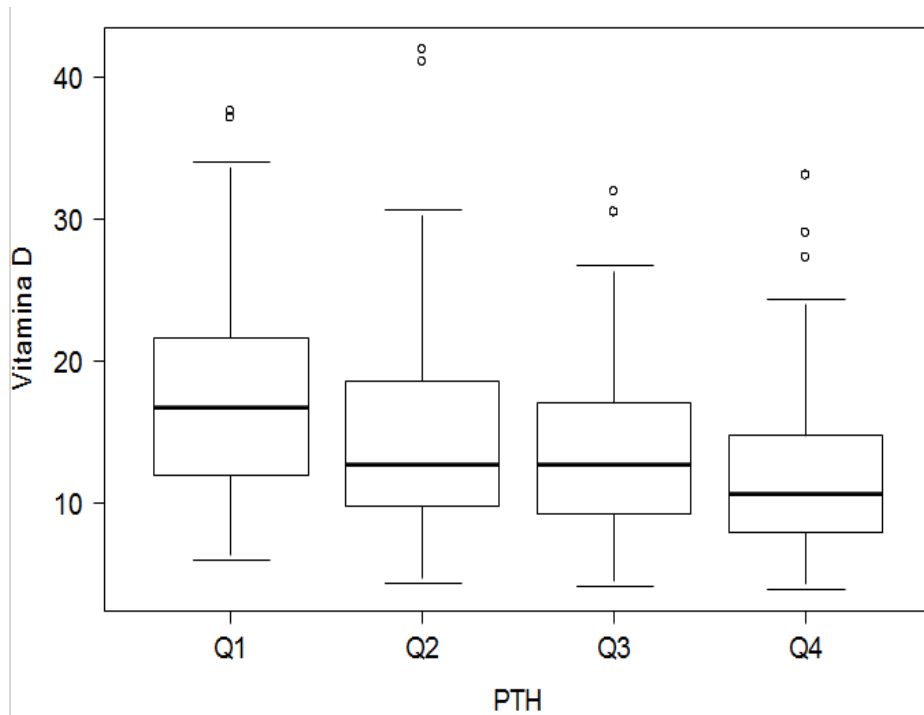


Figura 16. Valores de vitamina D según cuartiles de PTH.



RESULTADOS

5.2.2.2.- Correlaciones con edad, género y comorbilidades

Los pacientes que se encuentran en los cuartiles de PTH más elevados tienen mayor edad y menor prevalencia de diabetes con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$ y $p=0,027$ respectivamente). Existe una tendencia en los cuartiles elevados de PTH a tener mayor hipertensión arterial sin alcanzar significación estadística. Los varones y los pacientes con IMC elevado tienden a estar en cuartiles más bajos de PTH sin alcanzar significación estadística. (Tabla 26)

Tabla 26. Estudio demográfico, de las comorbilidades y de datos electrocardiográficos según cuartiles de PTH.

(Media±SD/frecuencia (porcentaje, %))	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	Valor p
Edad	68,2±11,8	69,4±11,5	72,9±10,6	73,93±10,6	p=0,010 (1)
Sexo					p=0,051 (2)
- Hombre	50 (30,1%)	36 (21,7%)	44 (26,5%)	36 (21,7%)	
- mujer	15 (16%)	29 (30,9%)	24 (25,5%)	26 (27,7%)	
Diabetes	39 (32,5%)	28 (23,3%)	28 (23,3%)	25 (20,8%)	p=0.027 (3)
Dislipemia	51 (25,1%)	47 (23,2%)	53 (26,1%)	52 (25,6%)	p=0,33
Hipertensión	42 (22,2%)	46 (24,3%)	53 (28%)	48 (25,3%)	p=0,067 (4)
TAS	125±21,4	124,4±22,2	125,1±17,4	125,2±23,2	p=0,90
TAD	71,1±12,3	71,8±13,7	72,2±12,9	69,1±14,4	p=0,55
IMC					p=0,051 (5)
- Normal/	14 (21,2%)	17 (25,8%)	12 (18,2%)	23 (34,8%)	
- Sobrepeso/	22 (25,6%)	16 (18,6%)	29 (33,7%)	19 (22,1%)	
- Obesidad)	29 (27,1%)	32 (29,9%)	27 (25,2%)	19 (17,8%)	
Fumador	8 (27,6%)	7 (24,1%)	7 (24,1%)	7 (24,1%)	p=0,42
Exfumador	27 (32,9%)	17 (20,7%)	15 (18,3%)	23 (28%)	
No fumador	30 (20,1%)	42 (27,5%)	46 (30,9%)	32 (21,5%)	
Enfermedad pulmonar crónica	22 (28,2%)	15 (19,2%)	21 (26,9%)	20 (25,6%)	p=0,91
Enfermedad arterial periférica	10 (30,3%)	6 (18,2%)	7 (21,2%)	10 (30,3)	p=0,89
Enfermedad cerebrovascular	11 (36,7%)	3 (10%)	5 (16,7%)	11 (36,7%)	p=0,84 (6)

DAI: desfibrilador automático implantable. RCT: Terapia de resincronización cardíaca

(1) $p=0,010$ en el test ANOVA

(2) $p=0,051$ en el test xi-cuadrado, $p=0,073$ en el test gamma ordinal

(3) $p=0,027$ en el test gamma ordinal

(4) $p=0,067$ en el test gamma ordinal.

(5) $p=0,051$ en el test gamma ordinal

(6) Hay una dependencia significativa en el test xi-cuadrado ($p=0,038$) en el que los cuartiles 1 y 4 son más frecuentes en los pacientes con enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, el test gamma ordinal no es nada significativo ($p=0,84$).

RESULTADOS

5.2.2.3.- Correlación con las variables electrocardiográficas

En cuanto al estudio electrocardiográfico, es más frecuente el ritmo sinusal en aquellos con PTH baja y más frecuente el ritmo de marcapasos en aquellos que están en el cuartil más alto ($p=0,013$). Existe una tendencia en los cuartiles elevados de PTH a presentar QRS ancho sin alcanzar significación estadística. (Tabla 27).

Tabla 27. Resultados del estudio ecocardiográfico.

(Media±SD/frecuencia (porcentaje,%))	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	Valor p
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	69,2±11,5	68,2±13,7	70,8±12,6	68,5±11,5	p=0,63
Ritmo sinusal	44 (32,4%)	35 (25,7%)	26 (19,1%)	31 (22,8%)	p=0,013 (1)
Fibrilación auricular	14 (16,7%)	22 (26,2%)	31 (36,9%)	17 (20,2%)	
Marcapasos	7 (17,9%)	7 (17,9%)	11 (28,2%)	14 (35,9%)	
QRS ancho	30 (22,7%)	31 (23,5%)	32 (24,2%)	39 (29,5%)	p=0,080 (2)

(1) $p=0,013$ en el test xi-cuadrado

(2) $p=0,080$ en el test gamma ordinal

5.2.2.4.- Correlación con el tratamiento farmacológico

Las dosis elevadas de diuréticos y las dosis bajas de espironolactona se relacionan con cuartiles elevados de PTH de forma significativa ($p<0,001$ y $p=0,039$ respectivamente) así como los que están bajo tratamiento con hierro ($p=0,049$). El resto de tratamientos no presentan diferencias significativas. (Tabla 28).

RESULTADOS

Tabla 28. Tratamiento farmacológico administrado y dosificación según cuartiles de PTH.

	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	Valor p
IECA/ARAII					p=0,51
Ø	9 (23,7%)	7 (18,4%)	16 (42,1%)	6 (15,8%)	
Dosis bajas	12 (23,1%)	14 (26,9%)	7 (13,5%)	19(36,5%)	
Dosis medias	16 (27,1%)	7 (13,5%)	17 (28,8%)	12 (20,3%)	
Dosis altas	28 (25,2%)	19 (36,5%)	28 (25,2%)	25 (22,5%)	
Betabloqueantes					p=0,83
Ø	11 (23,9%)	10 (21,7%)	14 (30,4%)	11 (23,9%)	
Dosis bajas	16 (32,7%)	6 (12,2%)	18 (36,7%)	9 (18,4%)	
Dosis medias	11 (24,4%)	12 (26,7%)	7 (15,6%)	15 (33,3%)	
Dosis altas	27 (22,5%)	37 (30,8%)	29 (24,2%)	27 (22,5%)	
BCC					p=0,92
Ø	56 (24,6%)	59 (25,9%)	59 (25,9%)	54 (23,7%)	
Dosis bajas	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	0 (0%)	
Dosis medias	4 (36,4%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	
Dosis altas	4 (23,5%)	3 (17,6%)	6 (25,3%)	4 (23,5%)	
Diuréticos					p<0,001(1)
Ø	14 (31,1%)	13 (28,9%)	14 (31,1%)	4 (8,9%)	
Dosis bajas	49 (26,2%)	47 (25,1%)	44 (23,5%)	47 (25,1%)	
Dosis medias-altas	2 (7,1%)	5 (17,9%)	10 (35,7%)	11 (39,3%)	
Inhibidores aldosterona					p=0,039(1)
Ø	32 (23,2%)	35 (25,4%)	36 (26,1%)	35 (25,4%)	
Dosis bajas	1 (7,1%)	2 (14,3%)	5 (35,7%)	6 (42,9%)	
Dosis medias	17 (21,8%)	18 (23,1%)	23 (29,5%)	20 (25,6%)	
Dosis altas	15 (50%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)	
Digoxina	8 (27%)	13 (26,5%)	16 (32,7%)	12 (24,5%)	p=0,41
Ivabradina	6 (24%)	5 (20%)	4 (16%)	10 (40%)	p=0,22
Hierro	5 (14,3%)	8 (22,9%)	10 (28,6%)	12 (34,3%)	p=0,049(1)

Los resultados en la tabla se expresan como frecuencia (porcentaje). Puesto que solamente había un paciente que tomaba eritropoyetina, se considera innecesario analizarla.

(1) en el test gamma ordinal

5.2.2.5.- Correlación con la etiología de la insuficiencia cardíaca

No hay diferencias significativas entre los cuartiles de PTH y las diferentes etiologías estudiadas (Tabla 29).

RESULTADOS

Tabla.29. Estudio de la etiología de la IC según cuartiles de PTH.

	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	Valor p
Hipertensiva	10 (15,4%)	14 (21,9%)	12 (17,6%)	11 (17,7%)	p=0,58
Isquémica	28 (43,1%)	19 (29,7%)	27 (39,7%)	30 (48,4%)	
Valvular	7 (10,8%)	7 (10,9%)	8 (11,8%)	5 (8,1%)	
Miocardiopatía dilatada	9 (13,8%)	12 (18,8%)	8 (11,8%)	5 (8,1%)	
Enólica	3 (4,6%)	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tóxica	1 (1,5%)	1 (1,6%)	0 (0%)	2 (3,2%)	
Idiopática	1 (1,5%)	2 (3,1%)	2 (2,9%)	0 (0%)	
Otras	6 (9,2%)	8 (12,5%)	10 (14,7%)	5 (8,1%)	

Los resultados en la tabla se expresan como frecuencia (porcentaje).

5.2.2.6.- Correlación con la clase funcional

Una peor clase funcional se relacionó con los cuartiles más elevados de PTH sin presentar diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 30).

Tabla 30. Estudio de la clase funcional según cuartiles de PTH.

	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	Valor p
Clase funcional:					p=0,075 (1)
NYHA I	19 (28,4%)	18 (26,9%)	20 (29,9%)	10 (14,9%)	
NYHA II	38 (26%)	34 (23,3%)	35 (24%)	39 (26,7%)	
NYHA III	8 (17%)	13 (27,7%)	13 (27,7%)	13 (27,7%)	

Los resultados en la tabla se expresan como frecuencia (porcentaje).

(1) p=0,075 en el test xi-cuadrado

5.2.2.7.- Correlación con los datos de laboratorio

Los cuartiles de PTH más elevados tienen significativamente valores de troponinas más altos, mayor grado de insuficiencia renal, y valores de NT-proBNP más elevados (p<0,001). Hay una tendencia a presentar valores de TSH alterados en cuartiles de PTH más altos sin llegar a ser estadísticamente significativos. (Tabla 31).

RESULTADOS

Tabla 31. Resultados analíticos según cuartiles de PTH.

	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	Valor p
Hemoglobina (g/dL)	13,1±1,6	12,8±1,5	13,1±2,1	12,5±1,9	p=0,19
Sodio (mmol/L)	138,8±2,6	138,9±2,7	138,4±2,1	139,1±2,8	p=0,52
Fósforo (mg/dL)	3,4±0,5	3,5±0,5	3,4±0,5	3,4±0,5	p=0,23
Magnesio (mg/dL)	1,9±0,3	1,9±0,2	2,1±0,3	2,7±0,2	p=0,85
Calcio plasmático (mg/dL)	9,1±0,5	9,04±0,4	9,1±0,4	8,9±0,4	p=0,12
LDL (mg/dL)	99,5±33,1	110,2±33,1	103,7±33,8	99,8±29,9	p=0,58
HDL (mg/dL)	43,9±11,8	45,3±12,5	45,7±13,5	44,8±12,4	p=0,73
Triglicéridos (mg/dL)	159,3±140,9	137,1±69,8	166,1±168,3	134,5±88,3	p=0,42(3)
Log triglicéridos	4,9±0,579	4,8±0,4	4,9±0,6	4,8±0,5	
Renina (ng/mL/h)	3,5±5,9	4,1±7,1	4,6±6,6	4,5±5,3	p=0,68(3)
Log renina	0,3±1,5	0,2±1,7	0,4±1,7	0,5±1,7	
Aldosterona (ng/dL)	21,6±16,5	23,1±19,5	28,2±25,9	24,6±18,1	p=0,47(3)
Log aldosterona	2,8±0,6	2,9±0,7	2,9±0,8	3±0,6	
Albúmina (g/dL)	4,2±0,3	4,1±0,31	4,1±0,4	4,1±0,2	p=0,11
TSH (mU/L)	1,8±1,5	3,3±6,1	2,1±3,2	2,9±2,4	p=0,76
Hb glicosilada (%)	6,5±1,39	6,54±1,5	6,3±1,4	6,6±1,4	p=0,73
PCR (mg/dL)	0,8±1,3	1,2±2,2	1,4±3,9	0,7±1,1	p=0,25(3)
Log PCR	-1,1±1,2	-0,6±1,1	-0,9±1,4	-0,8±1,1	
Insuficiencia renal, n/%	15 (13,8%)	18 (16,5%)	32 (29,4%)	44 (40,4%)	p<0.001(1)
TnI (ng/nL)	35 (20,8%)	33 (19,6%)	48 (28,6%)	52 (31%)	p<0.001(1)
NT-proBNP (pg/mL)	962,3±1369,7	1460,8±2258,6	2454,1±4573,8	4445,3±11393,8	p<0.001(2)
Log NT-proBNP	6,1±1,4	6,5±1,3	6,9±1,3	7,4±1,3	

Los resultados en la tabla se expresan como media±desviación estándar y frecuencia (porcentaje)

LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, TSH: tirotrópina

(1) p<0.001 en el test gamma ordinal.

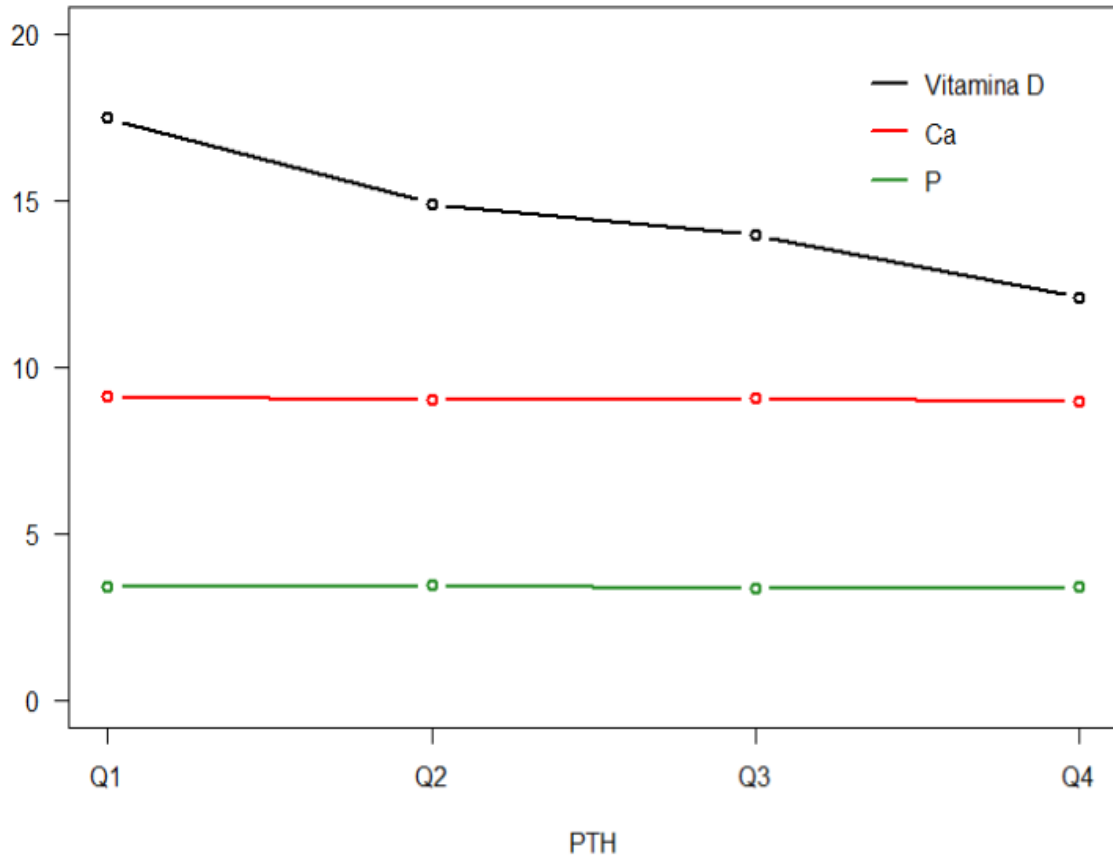
(2) p<0.001 en el test ANOVA, escala logarítmica

(3) Valores calculados en escala logarítmica.

En la siguiente gráfica se analizan los valores de calcio (Ca⁺⁺), fósforo (P) y vitamina D según los cuartiles de PTH. Observamos que los niveles de vitamina D disminuyen a medida que aumenta la PTH mientras que el P y el Ca se mantienen estables (Figura 17).

RESULTADOS

Figura 17. Valores del calcio, fósforo y vitamina D según cuartiles de PTH.



5.2.2.8.- Correlación con las variables ecocardiográficas

El aumento del tamaño de la aurícula izquierda se relacionó de manera significativa con valores más altos de PTH ($p=0,003$) (Tabla 32).

RESULTADOS

Tabla 32. Estudio ecocardiográfico según cuartiles de PTH.

	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	Valor p
Diámetro aurícula izquierda:					p=0.003 (1)
- Normal	47 (28,5)	50 (30,3%)	33 (20%)	35 (21,2%)	
- Ligeramente dilatada	8 (18,2%)	9 (20,5%)	15 (34,1%)	12 (27,3%)	
- Moderadamente dilatada	7 (21,2%)	3 (9,1%)	14 (42,4%)	9 (27,3%)	
- Severamente dilatada	3 (16,7%)	3 (16,7%)	6 (33,3%)	6 (33,3%)	
Diámetro ventrículo izquierdo					p=0,955
- Normal	37 (24,5%)	39 (25,8%)	40 (26,5%)	35 (23,2%)	
- Ligeramente dilatado	6 (17,1%)	10 (28,6%)	13 (37,1%)	6 (17,1%)	
- Moderadamente dilatado	12 (28,6%)	11 (26,2%)	8 (19%)	11 (26,2%)	
- Severamente dilatado	10 (31,3%)	5 (15,6%)	7 (21,9%)	10 (31,3%)	
FE preservada	20 (20%)	27 (27%)	30 (30%)	23 (23%)	p=0,40
FE reducida	45 (28,1%)	38 (23,8%)	38 (23,8%)	39 (24,4%)	
Hipertrofia ventricular	34 (21,9%)	44 (28,4%)	39 (25,2%)	38 (24,5%)	p=0,55
Calcificación valvular	14 (23,3%)	12 (20%)	17 (28,3%)	17 (28,3%)	p=0,29
RCT	6 (20,7%)	5 (17,2%)	7 (24,1%)	11 (37,9%)	p= 0,14 p=0,45
DAI	10 (24,4%)	8 (19,5%)	11 (26,8%)	12 (29,3%)	

Los resultados en la tabla se expresan como media±desviación estándar y frecuencia (porcentaje). DAI (desfibrilador automático implantable), FE (fracción de eyección), RCT (terapia de resincronización cardíaca).

(1) p=0.003 en el test gamma ordinal.

5.3.- RELACIÓN ENTRE NIVELES DE VITAMINA D Y OTRAS VARIABLES

5.3.1.- ESTUDIO DE VARIABLES SEGÚN CUARTILES DE VITAMINA D

Se dividió la muestra en cuartiles de vitamina D para obtener 4 partes prácticamente iguales debido a que el 95% de la los pacientes no alcanzan valores óptimos y el 80% se encuentran con valores deficientes (Tabla 25).

5.3.1.1.- Correlación con edad, género y comorbilidades

No se encontró relación significativa entre el sexo, la edad y las diferentes comorbilidades estudiadas (Tabla 33)

RESULTADOS

Tabla 33. Estudio de variables demográficas y comorbilidades según cuartiles de la vitamina D.

	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2-<13 N=65	Q3 vitD >13- <18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
Edad	70,4±12,4	71,2±12,2	70,1±10,8	71,7±10,1	p=0,91
Género (Hombre/mujer)	36 (22%)/30 (31,9%)	44 (26,8%)/21 (22,3%)	48 (29,3%)/15 (16%)	36 (22%)/28 (29,8%)	p=0,60(1)
Diabetes	34 (28,3%)	29 (24,2%)	29 (24,2%)	28 (23,3%)	p=0,42
Dislipemia	54 (26,7%)	53 (26,2%)	46 (22,8%)	49 (24,3%)	p=0,28
Hipertensión	49 (26,2%)	47 (25,1%)	45 (24,1%)	46 (24,6%)	p=0,74
TAS	124,5±22,4	125,9±21,9	124,9±21,4	124,7±18,1	p=0,98
TAD	72,9±14,2	70,3±11,5	70,1±15,4	71,3±11,9	p=0,61
IMC					p=0,57
- Normal	11 (16,9%)	18 (27,7%)	22 (33,8%)	14 (21,5%)	
- Sobrepeso	23 (26,7%)	24 (27,9%)	20 (23,3%)	19 (22,1%)	
- Obesidad	32 (29,9%)	23 (21,5%)	21 (19,6%)	31 (29%)	
Fumador	7 (24,1%)	7 (24,1%)	10 (34,5%)	5 (17,2%)	p=0,87
Exfumador	19 (23,8%)	21 (26,3%)	23 (28,7%)	17 (21,3%)	
No fumador	40 (26,8%)	37 (24,8%)	30 (20,1%)	42 (28,2%)	
Enfermedad pulmonar crónica	21 (27,3%)	17 (22,1%)	20 (26%)	19 (24,7%)	p=0,96
Enfermedad arterial periférica	6 (18,2%)	12 (36,4%)	11 (33,3%)	4 (12,1%)	p=0,57(2)
Enfermedad cerebrovascular	9 (30%)	3 (10%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)	p=0,48

IMC (Índice de Masa Corporal), TAD (tensión arterial diastólica), TAS (tensión arterial sistólica).

Los resultados en la table se expresan como media±desviación estándar y frecuencia (porcentaje)

(1) Hay una dependencia significativa entre el sexo y la Vitamina D por cuartiles ($p=0,035$ en el test xi-cuadrado), en las mujeres es más frecuente estar en los cuartiles 1 y 4 que en los hombres. Sin embargo si consideramos los cuartiles de vitamina D como una variable ordinal, la dependencia no llega a ser significativa ($p=0,117$ en el test gamma ordinal).

(2) En los que tienen enfermedad arterial periférica son más frecuentes los cuartiles 2 y 3 de vitamina D, que hace que esté cerca de la significación ($p=0,095$ en el test xi-cuadrado), pero no hay ninguna relación desde el punto de vista ordinal ($p=0,577$ en el test gamma ordinal).

5.3.1.2.- Correlación con las variables electrocardiográficas:

Los niveles más bajos de vitamina D se encontraron en los pacientes con QRS ancho, aunque sin alcanzar significación estadística (Tabla 34).

RESULTADOS

Tabla 34. Estudio electrocardiográfico según cuartiles de la vitamina D.

(Media±SD/frecuencia (porcentaje, %))	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2-<13 N=65	Q3 vitD >13-<18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
Frecuencia cardíaca	71,71±12,43	69,45±12,63	67,14±10,58	68,69±13,46	p=0,20
- Ritmo sinusal	37 (27,2%)	30 (22,1%)	36 (26,5%)	33 (24,3%)	p=0,68
- Fibrilación auricular	17 (20,7%)	22 (26,8%)	20 (24,4%)	23 (28%)	
- Marcapasos	12(30,8%)	2 (30,8%)	7 (17,9%)	8 (20,5%)	
QRS ancho	37 (28,2%)	35 (26,7%)	31 (23,7%)	28 (21,4%)	p= 0,133(1)

(1) p=0,133 en el test gamma ordinal.

5.3.1.3.- Correlación con el tratamiento farmacológico:

El tratamiento con dosis altas de diuréticos se relacionó con los niveles más bajos de vitamina D (p=0,006). No se observaron diferencias entre el resto de tratamientos y los niveles de vitamina D estratificados por cuartiles (Tabla 35).

Tabla 35. Estudio del tratamiento farmacológico según cuartiles de la vitamina D.

(Media±SD/frecuencia (porcentaje, %))	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2-<13 N=65	Q3 vitD >13-<18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
IECA/ARAI					p=0,15
Ø	7 (18,9%)	6 (16,2%)	10 (27%)	14 (37,8%)	
Dosis bajas	16 (30,8%)	16 (30,8%)	8 (15,4%)	12 (23,1%)	
Dosis medias	13 (22%)	13 (22%)	14 (23,7%)	18 (30,5%)	
Dosis altas	30 (27,3%)	29 (26,4%)	31 (28,2%)	20 (18,2%)	
Betabloqueantes					p=0,12
Ø	9 (20%)	13 (28,9%)	10 (22,2%)	13 (28,9%)	
Dosis bajas	9 (18,4%)	15 (30,6%)	10 (20,4%)	15 (30,6%)	
Dosis medias	11(24,4%)	11 (24,4%)	12 (26,7%)	11 (24,4%)	
Dosis altas	37 (31,1%)	26 (21,8%)	31 (26,1%)	25 (21%)	
BCC					p=0,20
Ø	56 (24,7%)	57 (25,1%)	55 (24,2%)	59 (26%)	
Dosis bajas	0 (0%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	
Dosis medias	5 (45,5%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)	
Dosis altas	5 (29,4%)	5 (29,4%)	6 (35,3%)	1 (5,9%)	
Diuréticos					p=0.006(1)
Ø	4 (8,9%)	12 (26,7%)	13 (28,9%)	16 (35,6%)	
Dosis bajas	54 (28,9%)	46 (24,6%)	44 (23,5%)	43 (23%)	
Dosis medias-altas	8 (30,8%)	7 (26,9%)	6 (23,1%)	5 (19,2%)	

(1) test gamma ordinal

RESULTADOS

Continuación tabla 35.

(Media±SD/frecuencia (porcentaje,%))	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2-<13 N=65	Q3 vitD >13- <18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
Inhibidores de la aldosterona					p=0,51
∅	39 (28,5%)	34 (24,8%)	29 (21,2%)	25 (25,5%)	
Dosis bajas	2 (14,3%)	3 (21,4%)	6 (42,9%)	3 (21,4%)	
Dosis medias	17 (22,1%)	23 (29,9%)	20 (26%)	17 (22,1%)	
Dosis altas	8 (26,7%)	5 (16,7%)	8 (26,7%)	9 (30%)	
Digoxina	14 (29,2%)	14 (29,2%)	10 (20,8%)	10 (20,8%)	p=0,29
Ivabradina	8 (32%)	4 (16%)	9 (36%)	4 /16%)	p=0,55
Hierro	10 (29,4%)	9 (26,5%)	10 (29,4%)	5 (14,7%)	p=0,26

5.3.1.4.- Correlación con la etiología de la insuficiencia cardíaca:

No se encontraron diferencias significativas entre los cuartiles de vitamina D y las diferentes etiologías (Tabla 36).

Tabla 36. Estudio etiológico de la IC.

frecuencia (porcentaje,%)	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2-<13 N=65	Q3 vitD >13- <18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
Hipertensiva	17 (26,2%)	10 (15,4%)	8 (12,7%)	11 (17,2%)	p=0,19
Isquémica	26 (40%)	26 (40%)	30 (47,6%)	21 (32,8%)	
Valvular	4 (6,2%)	13 (20%)	5 (7,9%)	10 (15,6%)	
Miocardiopatía dilatada	8 (12,3%)	6 (9,2%)	13 (20,6%)	7 (10,9%)	
Enólica	1 (1,5%)	1 (1,5%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	
Tóxica	2 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,1%)	
Idiopática	2 (3,1%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)	0 (0%)	
Otras	5 (7,7%)	7 (10,8%)	5 (7,9%)	12 (18,8%)	

5.3.1.5.- Correlación con la clase funcional:

No se encontraron diferencias significativas entre la clase funcional y los niveles de vitamina D (Tabla 37).

RESULTADOS

Tabla 37. Estudio de la clase funcional.

(Media±SD/frecuencia (porcentaje, %))	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2-<13 N=65	Q3 vitD >13- <18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
Clase funcional:					p=0,23(1)
NYHA I	15 (22,4%)	20 (29,9%)	19 (28,4%)	13 (19,4%)	
NYHA II	31(21,4%)	34 (23,4%)	38 (26,2%)	42 (29%)	
NYHA III	120 (43,5%)	11 (23,9%)	6 (13%)	9 (19,6%)	

(1) La dependencia entre NYHA y los cuartiles de vitamina D es significativa ($p=0,04$ en el test xi-cuadrado), por ejemplo el cuartil 1 de vitamina D es más frecuente cuando NYHA III. En cambio no es una relación significativa si la miramos desde el punto de vista ordinal ($p=0,233$).

5.3.1.6.- Correlación con los datos de laboratorio:

Los valores de Hemoglobina glicosilada y de triglicéridos son más elevados en aquellos cuartiles de vitamina D más bajos ($p=0,001$ y $p=0,002$ respectivamente). El resto de datos analíticos no presentan diferencias significativas. (Tabla 38)

Tabla 38. Variables de laboratorio según cuartiles de la Vitamina D.

(Media±SD/frecuencia (porcentaje, %))	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2- <13 N=65	Q3 vitD >13- <18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
Hemoglobina (g/dL)	12,9±1,8	12,6±1,9	12,7±1,7	13,19±1,79	p=0,22
Sodio (mmol/L)	138,9±3,2	138,8±2,1	138,4±3	138,9±2,6	p=0,61
Fósforo (mg/dL)	3,5±0,5	3,4±0,5	3,4±0,5	3,4±0,5	p=0,19
Magnesio (mg/dL)	2,1±0,3	2,1±0,3	2±0,3	1,9±0,3	p=0,15
Calcio plasmático (mg/dL)	9,1±0,5	9,1±0,4	9,1±0,4	9,1±0,5	p=0,85
LDL (mg/dL)	107,88±28,05	99,3±35,9	103,7±32,1	102,2±34,5	p=0,21
HDL (mg/dL)	44,28±13,46	45,9±11,1	43,6±11,2	45,2±13,7	p=0,85
Triglicéridos (mg/dL)	197,5±206,6	141,4±92,0	139,3±68,8	120,6±52,7	p=0.002(1)
Log triglicéridos	5,1±0,6	4,8±0,5	4,8±0,5	4,7±0,4	
Renina (ng/mL/h)	4,1±5,6	3,9±5,9	3,6±6,1	5,2±7,5	p=0,94(3)
Log renina	0,4±1,7	0,3±1,7	0,3±1,5	0,5±1,8	
Aldosterona (ng/dL)	24,1±19,9	25,2±22,4	23,5±19,1	25,1±20,6	p=0,87(3)
log aldosterona	2,9±0,6	2,9±0,8	2,9±0,7	2,9±0,7	
Albúmina (g/dL)	4,1±0,4	4,1±0,3	4,2±0,3	4,1±0,3	p=0,38

RESULTADOS

Continuación tabla 38.

(Media±SD/frecuencia (porcentaje, %))	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2-<13 N=65	Q3 vitD >13-<18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
TSH (mU/L)	1,8±1,5	3,3±6,1	2,5±3,2	2,9±2,4	p=0,47
Hb glicosilada (%)	7,1±1,90	6,3±1,1	6,22±1,28	6,3±1,1	p=0.001(2)
PCR (mg/dL)	1,3±3,1	0,8±1,3	1,16±2,81	0,6±1,1	p=0,09(3)
Log PCR	-5,6±1,2	-0,9±1,2	-0,9±1,4	-1,1±1,1	
Insuficiencia renal	27 (25%)	28 (25,9%)	27 (25%)	26 (24,1%)	p=0,97
TnI (ng/nL)	43 (25,9%)	42 (25,3%)	42 (25,3%)	39 (23,5%)	p=0,72
NT-proBNP (pg/mL)	2856,1±10325	2160±4261,3	2527,9±5002,1	1723,9±2874,3	p=0,46(3)
Log NT-proBNP	6,9±1,3	6,8±1,4	6,78±1,5	6,5±1,4	

(1) Escala logarítmica. Test ANOVA. (2) Test ANOVA. (3) Valores calculados en escala logarítmica

5.3.1.7.- Correlación con las variables ecocardiográficas:

Tabla 39. Estudio ecocardiográfico según cuartiles vitamina D.

(Media±SD/frecuencia (porcentaje, %))	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2-<13 N=65	Q3 vitD >13-<18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
Diámetro aurícula izquierda:					p= 0,083(1)
- Normal	40 (24,2%)	35 (21,2%)	44 (26,7%)	46 (27,9%)	
- Ligeramente dilatada	16 (37,2%)	8 (18,6%)	10 (23,3%)	9 (20,9%)	
- Moderadamente dilatada	7 (21,9%)	14 (43,8%)	7 (21,9%)	4 (12,5%)	
- Severamente dilatada	3 (16,7%)	8 (44,4%)	2 (11,1%)	5 (27,8%)	
Diámetro ventrículo izquierdo:					p=0,53
- Normal	36 (24%)	41 (27,3%)	34 (22,7%)	39 (26%)	
- Ligeramente dilatado	12 (34,3%)	3 (8,6%)	10 (28,6%)	10 (28,6%)	
- Moderadamente dilatado	10 (24,4%)	11 (26,8%)	9 (22%)	11 (26,8%)	
- Severamente dilatado	8 (25%)	10 (31,3%)	10 (31,3%)	4 (12,5%)	
FE preservada	25 (25,3%)	26 (26,3%)	21 (21,2%)	27 (27,3%)	p=0,81
FE reducida	41 (25,8%)	39(24,5%)	42 (26,4%)	37 (23,3%)	
Hipertrofia ventricular	37 (24%)	43 (27,9%)	36 (23,4%)	38 (24,7%)	p=0,96
Calcificación valvular	10 (16,7%)	15 (25%)	21 (35%)	14 (23,3%)	p=0,14
RCT	7 (25%)	11 (39,3%)	8 (28,6%)	2 (7,1%)	p= 0,078(1)
DAI	10 (25%)	13 (32,5%)	14 (35%)	3 (7,5%)	

DAI (desfibrilador automático implantable), FE (fracción de eyección), RCT (terapia de resincronización cardíaca).

(1) En el test gamma ordinal.

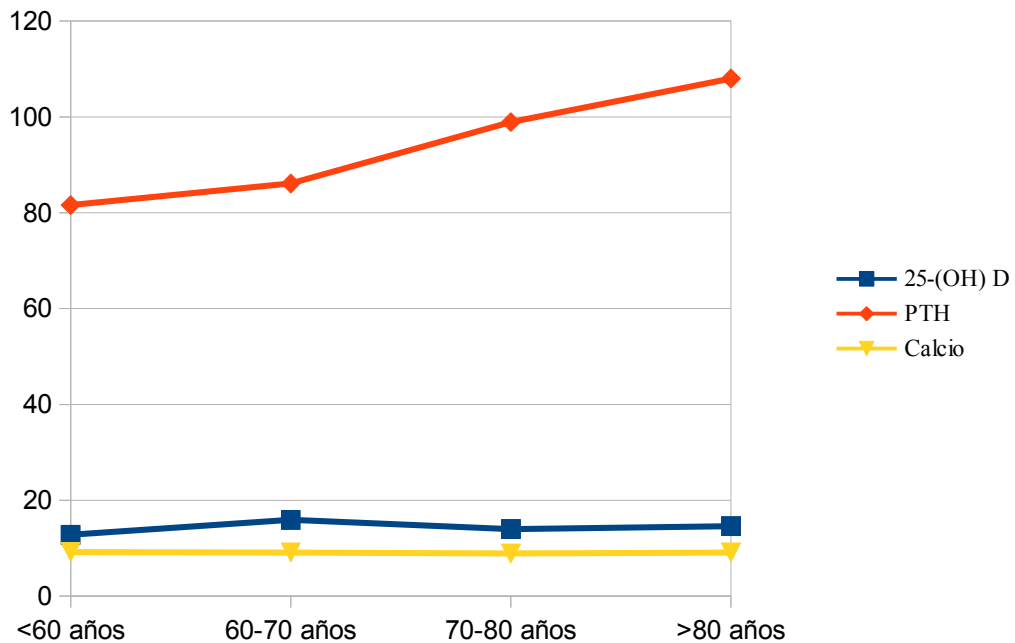
RESULTADOS

Valores bajos de vitamina D se asocian con mayores diámetros de la aurícula izquierda y con ser portador de RCT/DAI sin alcanzar significación estadística (Tabla 38).

5.4.- COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE PTH, VITAMINA D Y CALCIO SEGÚN EDAD Y FILTRADO GLOMERULAR

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la PTH y los grupos de edad ($p=0,017$), (Figura 18).

Figura 18. Valores de PTH, calcio y vitamina D según grupos de edad.
Test ANOVA en escala logarítmica la vitamina D y la PTH.

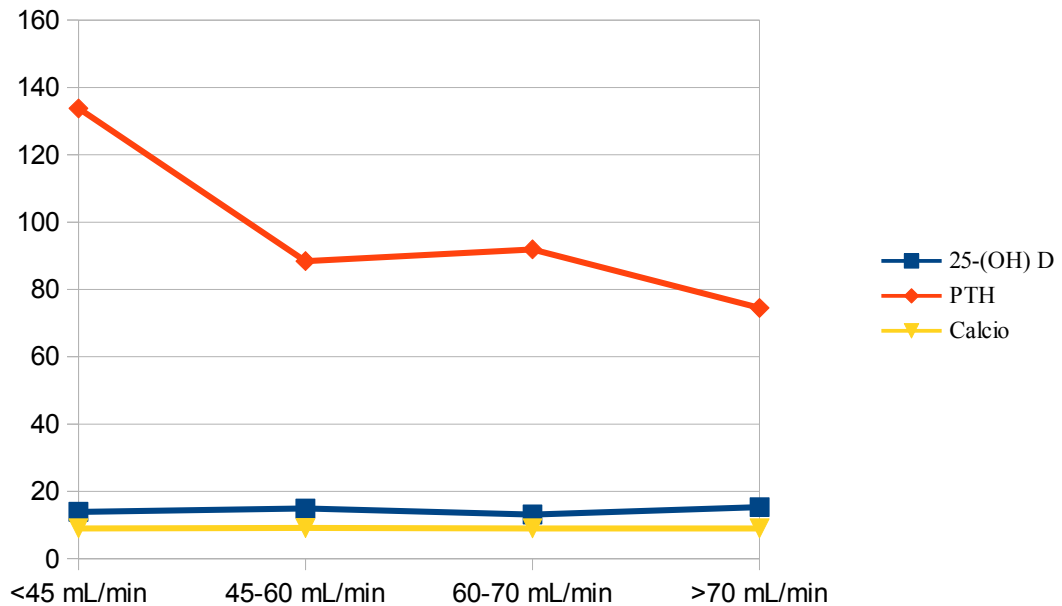


RESULTADOS

Tan sólo se observaron diferencias significativas entre la PTH y los grupos según eGFR ($p=0,017$). (Figura 19).

Figura 19. Valores de PTH, calcio y vitamina D según eGFR.

Test ANOVA en escala logarítmica para vitamina D y PTH.



5.5.- IDENTIFICACIÓN DE POTENCIALES PACIENTES CANDIDATOS DE TRATAMIENTO DE LA ALTERACIÓN DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

Casi el 90% no tenían indicación de tratamiento y menos del 10% de los enfermos tenían indicación para recibir suplementos de vitamina D (Tabla 40. Figura 20).

RESULTADOS

Figura 20. Algoritmo terapéutico del hiperparatiroidismo en pacientes con insuficiencia renal.

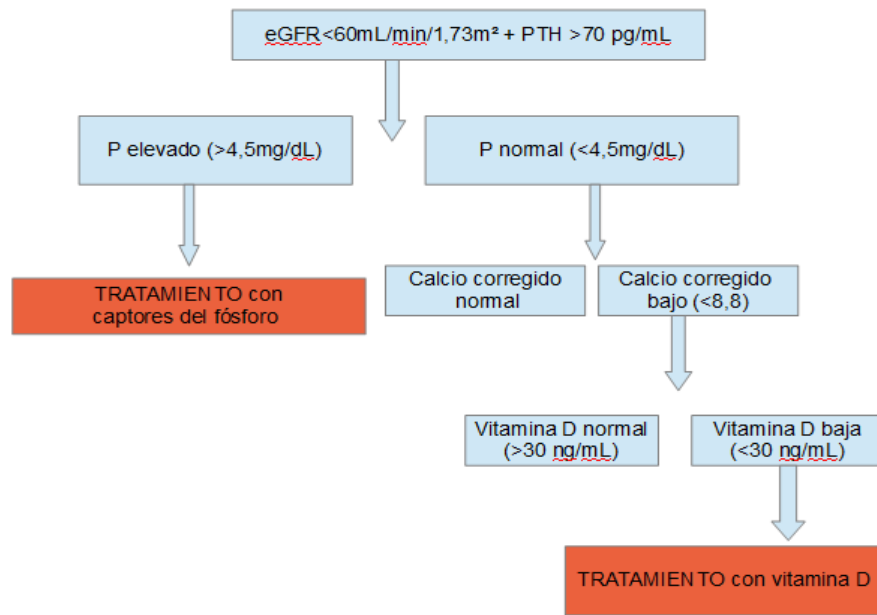


Tabla 40. Pacientes candidatos a tratamiento.

Indicación de tratamiento	Frecuencia (porcentaje válido,%)
No indicación	231 (89,2%)
Quelantes fósforo	3 (1,2%)
Vitamina D	25 (9,7%)
Total	259 (100%)

5.6.- ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA AL AÑO DE SEGUIMIENTO

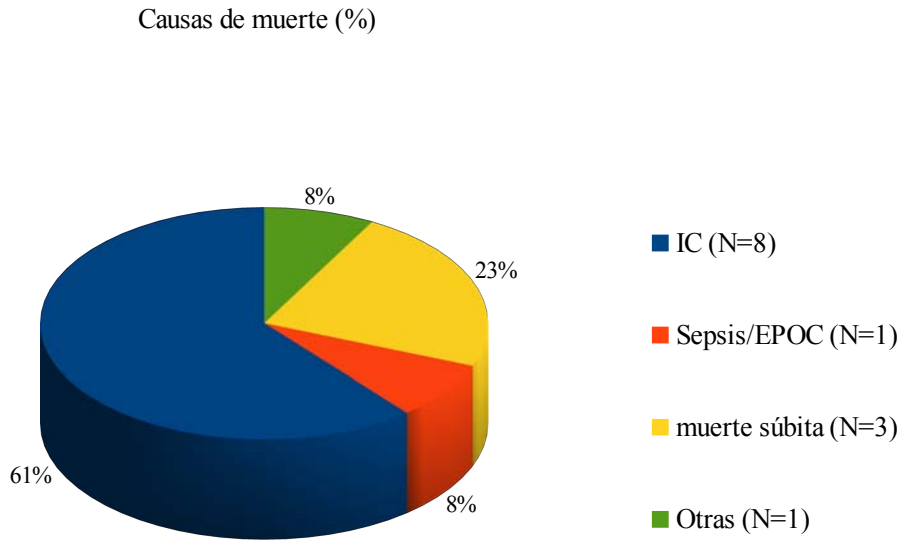
Al finalizar el periodo de seguimiento habían fallecido 13 pacientes (5%) y más de la mitad lo hacen por descompensación de la insuficiencia cardíaca (Tabla 41. Figura 21).

Tabla 41. Mortalidad al año de seguimiento.

Fallecimiento	Frecuencia (porcentaje,%)
No	247 (95%)
Sí	13 (5%)
Total	260 (100%)

RESULTADOS

Figura 21. Gráfica de las causas de muerte en porcentajes.



5.6.1.- RELACIÓN DE LA MORTALIDAD CON LOS VALORES DE PTH

No se encontró relación entre los valores de PTH y los fallecimientos. Aunque la mortalidad es menor en los pacientes que se encontraban en el primer cuartil de vitamina D, no se encontraron diferencias significativas. (Tablas 41-43).

Tabla 41. Mortalidad según valores de PTH.

	Frecuencia (porcentaje,%)		Valor de p
	PTH Normal (N=80)	HPT (N=180)	
Fallecimiento	4 (5%)	9 (5%)	p=1 (1)
No fallecimiento	76 (95%)	171 (95%)	

(1) P=1 en el test exacto de Fischer

RESULTADOS

Tabla 42. Mortalidad según cuartiles de PTH.

Frecuencia (porcentaje, %)	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	Valor p
Fallecimiento	3 (4,6%)	1 (1,5%)	6 (8,8%)	3 (4,8%)	p=0,48
No fallecimiento	62 (95,4%)	64 (98,5%)	62 (91,2%)	59 (95,2%)	

(1) P=0,48 en el test gamma ordinal

Tabla 43. Mortalidad según cuartiles de vitamina D.

Frecuencia (porcentaje, %)	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2-<13 N=65	Q3 vitD >13- <18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
Fallecimiento	1 (1,5%)	4 (6,2%)	4 (6,3%)	4 (6,3%)	p=0,185 (1)
No fallecimiento	65 (98,5%)	61 (93,8%)	59 (93,7%)	60 (93,8%)	

(1) P=1,85 en el test gamma ordinal

5.7.- ANÁLISIS DEL NÚMERO DE INGRESOS Y VISITAS A URGENCIAS AL AÑO DE SEGUIMIENTO

El 75% de los pacientes no han precisado ingreso hospitalario. Un 25% tienen al menos un ingreso y el 27,3% han requerido al menos una visita a urgencias. Ha habido un total de 109 ingresos y 108 visitas a urgencias (Tabla 44). La causa más frecuente de ingreso hospitalario ha sido la cardiovascular (46%) y principalmente por IC (36%) (Figura 20). El 31% de los pacientes atendidos en urgencias fue por causa cardiovascular, principalmente por descompensación de IC (Figura 22).

Tabla 44. Estudio de ingresos y visitas a urgencias al año de seguimiento.

Ingreso	Frecuencia (porcentaje, %)	Visitas a Urgencias	Frecuencia (%)
No	195 (75%)	No	189 (72,7%)
1	36 (13,8%)	1	46 (17,7%)
2	15 (5,8%)	2	13 (5%)
3	14 (5,4%)	3	12 (4,6%)

RESULTADOS

Figura 22. Gráfica de las causas de ingreso en porcentajes.

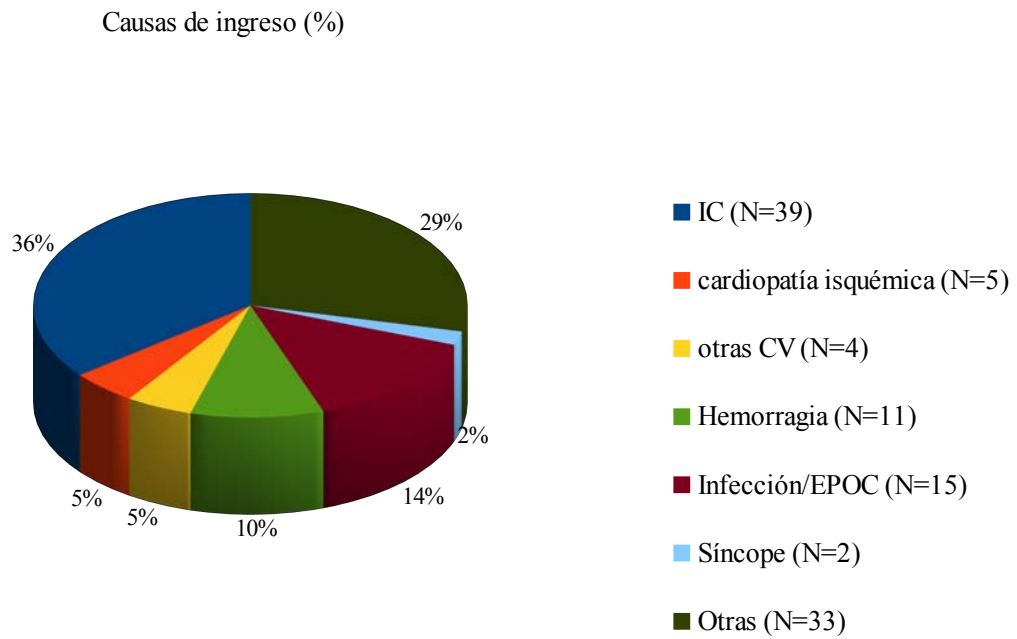
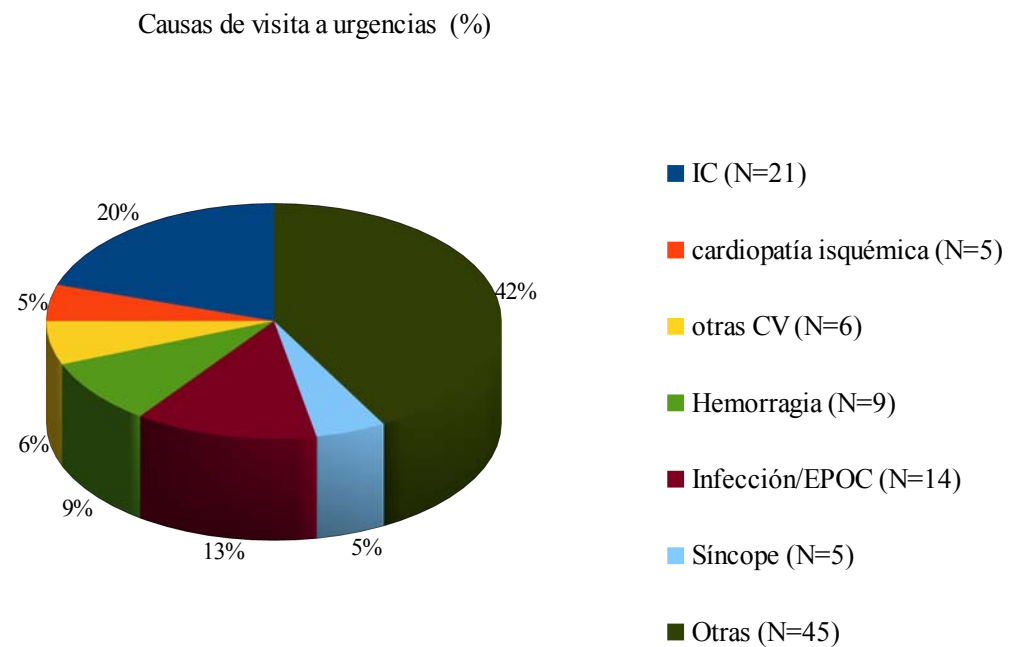


Figura 23. Gráfica de las causas de visita a urgencias en porcentajes.



RESULTADOS

5.7.1.- RELACIÓN ENTRE INGRESO, PTH Y VITAMINA D

No se han observado diferencias significativas entre el número de ingresos y los valores de PTH y vitamina D (Tabla 45-47).

Tabla 45. Estudio del número de ingresos según los valores de PTH.

Número de ingresos	Frecuencia (porcentaje,%)		Valor de p
	PTH Normal (N=80)	HPT (N=180)	
No	62 (77,5%)	133 (73,9%)	p=0,46 (1)
1	11 (13,8%)	25 (13,9%)	
2	4 (5%)	11 (6,1%)	
3	3 (3,8%)	11 (6,1%)	

(1)P=0,46 en el test gamma ordinal

Tabla 46. Estudio del número de ingresos según cuartiles de PTH.

Número de ingresos	Frecuencia (porcentaje,%)				Valor p
	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	
0	51 (78,5%)	50 (76,9%)	52 (76,5%)	42 (67,7%)	p=0,19 (1)
1	8 (12,3%)	8 (12,3%)	9 (13,2%)	11 (17,7%)	
2	3 (4,6%)	3 (4,6%)	4(5,9%)	5 (8,1%)	
3	3 (4,6%)	4 (6,2%)	3 (4,4%)	4 (6,5%)	

(1) P=0,99 en el test gamma ordinal

Tabla 47. Estudio del número de ingresos según cuartiles de vitamina D.

Número de ingresos	Frecuencia (porcentaje,%)				Valor p
	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2- <13 N=65	Q3 vitD >13- <18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	
0	48 (72,7%)	52 (80%)	46 (73%)	49 (76,6%)	p=0,78 (1)
1	9 (13,6%)	8 (12,3%)	9 (14,3%)	8 (12,5%)	
2	3 (4,5%)	2 (3,1%)	5 (7,9%)	5 (7,8%)	
3	6 (9,1%)	3 (4,6%)	3 (4,8%)	2 (3,1%)	

(1) P=0,78 en el test gamma ordinal

RESULTADOS

5.7.2.- RELACIÓN ENTRE LAS VISITAS A URGENCIAS Y LOS NIVELES DE PTH Y VITAMINA D

Después de categorizar a los enfermos según si los valores de PTH eran normales o elevados, o bien por cuartiles de dichos valores, no se observaron diferencias significativas entre el número de visitas a urgencias y los valores de PTH y de vitamina D (Tabla 48-50).

Tabla 48. Estudio del número de visitas a urgencias según la existencia de hiperparatiroidismo.

Número de visitas a urgencias	frecuencia (porcentaje, %)		Valor de p
	PTH Normal (N=80)	HPT (N=180)	
No	59 (73,8%)	130 (72,2%)	p=0,78 (1)
1	14 (17,5%)	32 (17,8%)	
2	3 (3,8%)	10 (5,6%)	
3	4 (5%)	8 (4,4%)	

(1) P=0,78 en el test gamma ordinal

Tabla 49. Estudio del número de visitas a urgencias según cuartiles de PTH.

Frecuencia (porcentaje, %) Número de visitas a urgencias	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	Valor p
0	48 (73,8%)	44 (67,7%)	51 (75%)	46 (74,2%)	p=0,74(1)
1	11 (16,9%)	13 (20%)	13 (19,1%)	9 (14,5%)	
2	2 (3,1%)	6 (9,2)	1 (1,5%)	4 (6,5%)	
3	4 (6,2%)	2 (3,1%)	3 (4,4%)	3 (4,8%)	

(1) P=0,74 en el test gamma ordinal

Tabla 50. Estudio del número de visitas a urgencias según cuartiles de vitamina D.

Frecuencia (porcentaje, %) Visitas a urgencias	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2- <13 N=65	Q3 vitD >13- <18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	Valor p
0	45 (68,2%)	48 (73,8%)	49 (77,8%)	46 (71,9%)	p=0,43 (1)
1	10 (15,2%)	13 (20%)	10 (15,9%)	12 (18,8%)	
2	4 (6,1%)	3 (4,6%)	3 (4,8%)	4 (4,7%)	
3	7 (10,6%)	1 (1,5%)	1 (1,6%)	3 (4,7%)	

(1) P=0,43 en el test gamma ordinal

RESULTADOS

5.8.- ANÁLISIS DE LOS ENFERMOS LIBRES DE EVENTOS:

Hay 56,9% de enfermos libres de cualquier evento (Tabla 51) sin encontrar relación ni con los niveles de PTH ni de vitamina D.

Tabla 51. Estudio de pacientes libres de eventos.

Libre de evento	Frecuencia (porcentaje,%)
No	112 (43,1%)
Sí	148 (56,9%)

Tabla 52. Estudio de pacientes libres de eventos. Según valores de PTH.

Libre de evento	Frecuencia (porcentaje,%)		Valor de p
	PTH Normal (N=80)	HPT (N=180)	
No	32 (40%)	80 (44,4%)	p=0,5 (1)
Sí	48 (60%)	100 (55,6%)	

(1) P=0,504 en el test xi-cuadrado

Tabla 53. Estudio de pacientes libres de eventos según cuartiles de PTH.

Libre de evento	Frecuencia (porcentaje,%)				Valor p
	Q1 PTH<59,5 N=65	Q2 PTH >59,5- <82,1 N=65	Q3 PTH >82,1- <114 N=68	Q4 PTH>114 N=52	
No	27 (41,5%)	25 (38,5)	30 (44,1%)	30 (48,4%)	p=0,34(1)
Sí	38 (58,5%)	40 (61,5%)	38 (55,9%)	32 (51,6%)	

(1) P=0,34 en el test gamma ordinal

Tabla 54. Estudio de pacientes libres de eventos según cuartiles de vitamina D.

Libre de evento	Frecuencia (porcentaje,%)				Valor p
	Q1 vitD<9,2 N=66	Q2 vitD >9,2- <13 N=65	Q3 vitD >13- <18,05 N=63	Q4 vitD >18,05 N=64	
No	31 (47%)	27 (41,5%)	27 (42,9%)	25 (39,1%)	p=0,41 (1)
Sí	35 (53%)	38 (58,5%)	36 (57,1%)	39 (60,9%)	

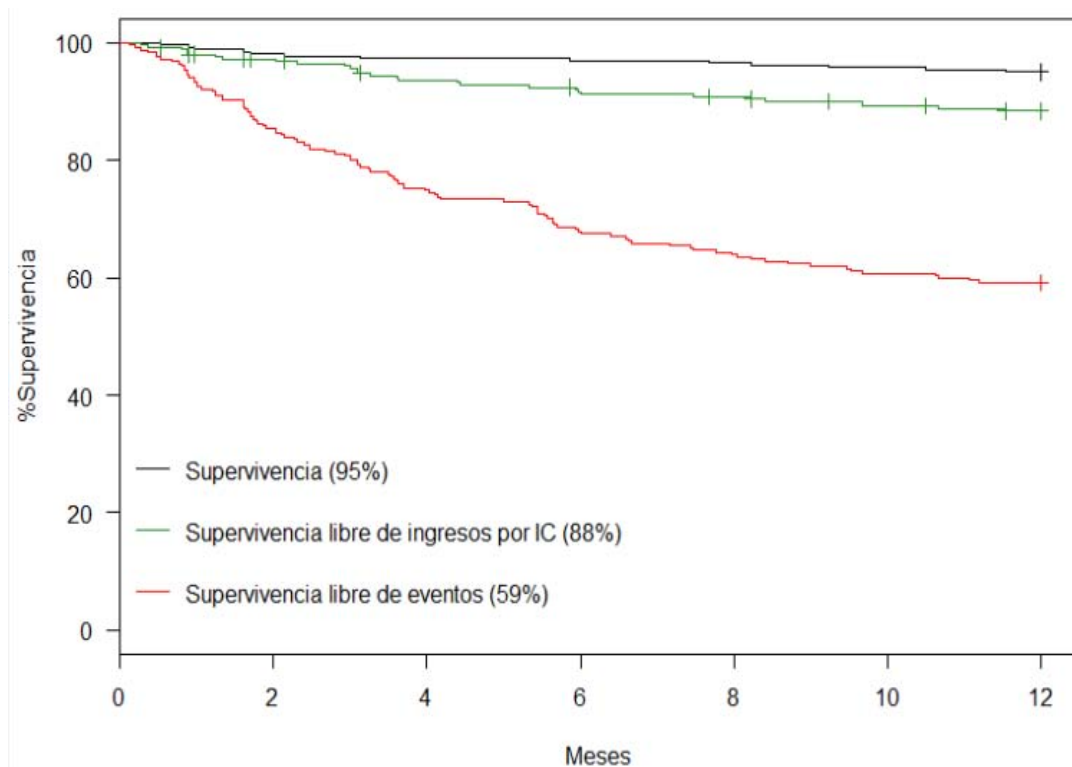
(1) P=0,41 en el test gamma ordinal

RESULTADOS

5.9.- SUPERVIVENCIA

En la figura 24 se presentan las curvas de supervivencia global, libre de ingresos por insuficiencia cardíaca y libre de eventos durante los 12 meses del estudio (Figura 24).

Figura 24. Curvas de supervivencia, pacientes libres de ingresos por IC y libres de eventos al año de seguimiento.



5.10.- ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA LINEAL

Se ha realizado un estudio de regresión lineal entre la PTH, la vitamina D y las variables mostradas en la tabla 55. Para el análisis se ha utilizado el logaritmo de la PTH, la vitamina D para obtener una distribución próxima a la normalidad. Los diuréticos se han considerado como una variable binaria según si toman o no y las variables numéricas se han tratado como variables categóricas.

RESULTADOS

Tabla 55. Análisis de regresión logística lineal.

Variable dependiente de logPTH	Valor p	Variable dependiente de logvitamina D	Valor p
edad	p=0,7	LogPTH	p<0,001
NYHA	p=1,3	calcio	p=0,4
ritmo	p=0,4	diuréticos	p=0,01
eGFR	p<0,001		
diuréticos	p=0,8		
Inhibidores aldosterona	p=0,1		
TnT	p=0,9		
Log NT-proBNP	p=0,01		
Log vitamina D	p<0,001		
Diámetro aurícula izquierda	p=0,9		
Diabetes	p<0,001		

Así pues, tras el análisis multivariante mantienen relación estadísticamente significativa con la PTH el filtrado glomerular ($p<0,001$), los valores de NT-proBNP ($p=0,01$), la vitamina D ($p<0,001$) y la diabetes ($p<0,01$).

Con respecto a la vitamina D, únicamente mantienen significación estadística la PTH ($p<0,001$) y los diuréticos ($p=0,01$) (Tabla 55).

6. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El principal resultado de nuestro estudio muestra una elevada prevalencia de alteraciones del metabolismo del fósforo y del calcio en una población con insuficiencia cardíaca estable y que no se acompaña de un peor pronóstico en el periodo de un año.

6.1.- EPIDEMIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

El perfil del enfermo con IC estable controlado en una unidad especializada se corresponde con un varón de 71 años y la causa más frecuente de la enfermedad es la cardiopatía isquémica. Nuestros resultados, con enfermos procedentes tanto de los servicios de cardiología y de medicina interna como de atención primaria presentan discrepancias y concordancias con otras series de España. Así, el predominio de la etiología isquémica y la presencia de FEVI reducida es similar a la descrita en el registro BADAPIC, si bien se trata de una población de menor edad. Por otro lado, la mayor edad y el mayor porcentaje de mujeres en nuestro estudio se corresponde más con los datos procedentes de atención primaria y de medicina interna^{6,20,22,23,21}.

En cuanto a las comorbilidades observamos que los pacientes presentan una elevada prevalencia de dislipemia y diabetes, por encima de los valores registrados en otros estudios españoles con pacientes con IC^{20,6}, incluso en aquellos estudios realizados únicamente con pacientes procedentes de Medicina Interna o Atención Primaria^{21,22}. También son frecuentes la hipertensión, la obesidad (cifras superiores a las de la población general (25%) e inferiores a otros estudios de pacientes con IC⁶) o el tabaquismo, aún activo en el 11,2% de los pacientes. Tanto los valores de hemoglobina glicosilada como las cifras de tensión arterial registradas en el momento de la inclusión mostraban buenos controles¹⁷⁰. En cuanto al perfil lipídico, en el momento de la inclusión los valores del colesterol LDL eran ligeramente superiores a las recomendadas en pacientes de alto riesgo cardiovascular¹⁷¹.

Destaca la elevada prevalencia de anemia (38,5%). Si comparamos con estudios poblacionales previos observamos en el estudio EPISERVE⁶ una prevalencia del 22 y del 31% en Cardiología y Medicina Interna respectivamente e incluso valores inferiores como en el INCA estudio²³ que era del 15%. En nuestro trabajo únicamente el 13% estaban bajo tratamiento con hierro oral y 1 paciente estaba en tratamiento con eritropoyetina por lo que probablemente en gran parte se debiera a anemia de enfermedades crónicas y de tipo dilucional.

Nuestros resultados muestran una prevalencia de insuficiencia renal (41,9%) muy superior a la

DISCUSIÓN

descrita en otros registros realizados en pacientes con IC en España; como en el EPISERVE o el INCA en los que la prevalencia de insuficiencia renal era del 7% (hasta el 12% en aquellos procedentes de Medicina Interna) y del 9% (definida como valores de creatinina $>1,5$ - $>1,4$ mg/dL en hombres y mujeres respectivamente) respectivamente^{23,6}. El estudio BADAPIC, realizado en pacientes controlados en unidades específicas de IC y principalmente dirigidas por cardiólogos, la frecuencia de insuficiencia renal era del 15%: algo más elevada que en el estudio EPISERVE pero llamativamente inferior a nuestro trabajo, en una población de menor edad y con menor carga de comorbilidad asociada²⁰. Finalmente, un reciente estudio español que evalúa las características basales de pacientes ingresados por IC descompensada en Medicina Interna, muestra mayor hipertensión, diabetes e insuficiencia renal si bien son enfermos de mayor edad, mayor frecuencia de mujeres y mayor uso de diuréticos⁶. La explicación al elevado porcentaje de insuficiencia renal en nuestro trabajo puede estar en relación con el alta prevalencia de HTA y de diabetes en nuestro estudio. Un hecho a destacar es la exclusión de aquellos pacientes con ERC avanzada. En un estudio realizado en la población general que mostró los enfermos que tenían insuficiencia renal moderada (>30 mL/min/1,73m²), tenían diabetes en el 50% de los casos¹⁶¹.

Para el resto de enfermedades asociadas, como la enfermedad pulmonar crónica, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular, la prevalencia también fue elevada con frecuencias similares a otros trabajos publicados⁶.

En cuanto al estudio ecocardiográfico, el 61,5% tenían una fracción de eyección reducida por debajo del 50%, probablemente por la presencia de pacientes con cardiopatía isquémica procedentes de Cardiología, tal y como se demuestra en el estudio BADAPIC o EPISERVE en el que se incluyen enfermos controlados por cardiólogos^{20,6}. Destaca la elevada frecuencia de hipertrofia ventricular, en más de la mitad de los casos y; probablemente, debido a la elevada prevalencia de hipertensión arterial.

Finalmente, la mayoría se encontraban en clase funcional NYHA II (tal y como era de esperar al tratarse de pacientes controlados ambulatoriamente) y en ritmo sinusal.

6.2.- ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO ADMINISTRADO

Tabla 56. Tabla comparativa entre los estudios españoles más relevantes de carácter ambulatorio.

Estudio (Año de publicación y territorio)	Procedencia	N Edad (años) Sexo	Tratamiento prescrito (%)
Nuestro trabajo	- Unidad de IC (Medicina Interna y Cardiología)	N=260 71 a 63% varones	Diuréticos (82,7%) IECAs o ARA II (95,4%) Inhibidores aldosterona (46,9%) Betabloqueantes (82,3%) Digoxina (18,8%)
EPISERVE (2008) (España) (González-Juanatey et al ⁶)	- Atención primaria (n =778) - Cardiología (n=777) - Medicina Interna (n=694)	N=2249 71 a 55% varones	(Según procedencia) Diuréticos (98%) (87/93/92) IECAs (57%) (35/63/50) ARA II (47%) (49/38/43) Betabloqueantes (54%) (40/70/40)
CARDIOPRESS (2007). (España) (R.Roca et al ²²)	- Atención primaria	N=847 73a 50,5% hombres	Diuréticos (72,3%) IECAs o ARA II (60,9%) Betabloqueantes (6,7%) Digoxina (36,8%)
INCA (2009)(España) (Otero et al ²³)	- Atención primaria (n=1412) - Cardiología (n=749)	N=2161 71a 55,6% hombres	(Según procedencia) Diuréticos (84%) (83/87) IECAs o ARA II (89,4%) (88/91) Inhibidores aldosterona (25,4%) (20/35) Betabloqueantes (43,9%) (35/60) Digoxina (33,5%)
Estudio Europeo Ambulatorio (2004) (Francia/Alemania/ España) (Salvador et al ²⁴)	- Cardiología	N=1252 68a (71/65/69 respectivamen te) 62% hombres (66%/66%/65 % respectivamen te)	(Según países) Diuréticos (81/82/96) IECAs (71/79/77) ARA II (13/15/16) Inhibidores aldosterona (30/23/32) Betabloqueantes (36/66/47)
BADAPIC (2004)(España) (M Anguita et al ²⁰)	- Cardiología	N=3909 66 a 67% hombres	Diuréticos (86%) IECAs (71%) ARA II (16%) Inhibidores aldosterona (32%) Betabloqueantes (59%) Digoxina (37%)

DISCUSIÓN

La optimización terapéutica es uno de los principales objetivos en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Los pacientes de nuestro estudio recibían fármacos de reconocido beneficio pronóstico en un porcentaje elevado comparativamente a otros trabajos tal y como se muestra en la tabla 56. El 82% de los pacientes tomaban betabloqueantes y el 95% tomaban IECA o ARAII, por lo que indica que en su mayoría recibían un tratamiento recomendado por las guías de las sociedades científicas¹⁷², cifras superiores a otras series con pacientes tratados tanto en consultas de Medicina Interna como en consultas de Cardiología (Tabla 56). Un estudio reciente de una cohorte de pacientes ancianos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna por IC en diferentes hospitales españoles, objetivó que el 62% recibían tratamiento betabloqueante al alta (67% al año de seguimiento)¹⁷³. Nuestros resultados muestran una mayor tasa de prescripción, probablemente debido a que son enfermos de menor edad y con una mayor tolerancia al fármaco.

Además de la adecuada prescripción terapéutica de los fármacos recomendados, un hecho a considerar es que la mayoría de los pacientes que tomaban betabloqueantes o IECAs estaban con dosis altas del fármaco (46% y 42,7% respectivamente). En cambio, los pacientes bajo tratamiento diurético, la mayoría (71,9%) estaban con dosis bajas. Estos datos son favorables respecto a otros trabajos realizados con pacientes ambulatorios en fase estable. El estudio BADAPIC en el que se registraron las dosis del fármaco administrado, mostró que los diuréticos, los betabloqueantes y los inhibidores de la aldosterona se administraban principalmente a dosis medias, mientras que los IECAs/ARA II tendían a administrarse a dosis medias-altas.

Otros fármacos como la digoxina o la ivabradina eran usados en menor frecuencia respecto al resto de trabajos ambulatorios, hecho relevante puesto que son fármacos que no han demostrado una mejoría en la supervivencia.

6.3.- METABOLISMO FOSFOCÁLCICO

6.3.1.- PREVALENCIA DE PTH Y VITAMINA D

Los resultados de este estudio han mostrado una prevalencia del 69,2% de HPT con unos niveles de vitamina D muy bajos siendo deficientes en el 80,6% de los casos, no alcanzando niveles óptimos en el 95,7% de nuestra población.

Hay escasos trabajos realizados en nuestro medio en la población general que evalúen la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario. Levin y cols¹⁶¹, en un estudio realizado en la

DISCUSIÓN

población general (la mayoría mayores de 65 años) en pacientes controlados en atención primaria, describe una prevalencia de hiperparatiroidismo del 56% para valores de eGFR <60 mL/min/1,72m². Se observa que con niveles de eGFR entorno a 45 mL/min/1,72m² se desencadena un incremento progresivo de PTH por encima de 65 pg/mL; en cambio, los valores de calcidiol comienzan a ser deficientes (definido como 15 ng/mL) con eGFR por debajo de 30 mL/min/1,72m². Según las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) la prevalencia de sHPT en pacientes con insuficiencia renal oscila del 9,4% si eGFR >60 mL/min/1,72m² al 23% si eGFR <60 mL/min/1,72m², con una prevalencia del 44% si eGFR <44 mL/min/1,72m²¹⁷⁴.

El estudio MESA realizado en los Estados Unidos de América, en una población adulta (edad media de 62 años) y multirracial encontró una prevalencia de sujetos con PTH elevados (>65pg/mL) en el 7,4% de la población caucásica y el 15,4% de la población hispana. Además, encontró que la población con PTH elevada tenían 44% más riesgo de presentar hipertrofia ventricular e IC¹⁵⁰.

Kestenbaum y cols¹⁰¹ estudió 384 pacientes libres de enfermedad cardiovascular mayores de 65 años y obtuvo una prevalencia de sHPT del 25% y déficit de vitamina D (<15ng/mL) del 17% (53,9% por debajo de 30ng/mL).

Se ha intentado relacionar la presencia de cifras elevadas de PTH y el déficit de vitamina D con la obesidad. En esta línea, se ha descrito que la población obesa presenta mayor déficit de vitamina D y mayor valor de PTH que la población no obesa ((7,2 vs 4,3% respectivamente)¹⁷⁵). En nuestro trabajo, sin embargo, existe una mayor prevalencia de obesidad en pacientes con valores de PTH más bajos, sin alcanzar significación estadística, y no se evidencia ninguna relación con los valores de vitamina D. Tal vez la explicación sea que nuestros pacientes con mayor IMC podrían tener una mayor retención hidrosalina en lugar de un aumento de la grasa corporal.

En nuestro país, tal y como describen Quesada y cols⁵⁶, a pesar de vivir en un país soleado, la prevalencia de déficit de vitamina D es muy elevada llegando al 100% en mujeres con osteoporosis no tratadas con suplementos vitamínicos, incluso con valores inferiores a aquellos descritos en otros trabajos en el centro de Europa o Escandinavia. Este déficit no siempre depende de una carencia estacional y es presente en todas las edades. Una explicación posible es que la ingesta de vitamina D en España estaría muy por debajo de los requerimientos básicos diarios recomendados¹⁷⁶. Los resultados en poblaciones de mujeres postmenopáusicas y en ancianos

DISCUSIÓN

institucionalizados muestran prevalencias muy elevadas (Tabla 4). García- Cantón¹⁷⁷ describe en enfermos con insuficiencia renal avanzada en estadios 4-5, una prevalencia de hipovitaminosis del 82% siendo el 22% de éstos con niveles deficientes.

En estudios de pacientes con IC establecida los resultados son discordantes debido probablemente a las diferentes metodologías utilizadas. Así, Schierbeck y cols¹⁵⁴ describen una prevalencia de HPT del 26% y una hipovitaminosis del 43% en pacientes controlados ambulatoriamente en una clínica especializada en IC y en periodo anual de mayor exposición solar. Esto explicaría la menor prevalencia de hipovitaminosis y probablemente una menor activación de la secreción de PTH. Por el contrario Gruson y cols¹⁵⁵, en un trabajo con 73 pacientes de edades medias entorno a 78 años e IC severa (FE 22%) (Bélgica, marzo-diciembre 2004), sí obtienen resultados superiores; con una prevalencia de hasta el 68%, si bien recogen como valor de referencia de hiperparatiroidismo PTH >35pg/mL (media de PTH 101pg/mL). En este trabajo los valores de vitamina D eran predominantemente deficientes con medias de 11ng/mL. Estos resultados se asemejan más a los obtenidos en nuestro estudio, aunque en una población de mayor edad y peor clase funcional, lo que hace suponer que los pacientes permanecían en su domicilio gran parte del día. Altay y cols¹⁴⁴, obtienen valores medios de PTH en pacientes con edad media de 66a con IC de 43, 84 y 121pg/mL según la clase funcional NYHA (I-II-III respectivamente); valores inferiores a nuestros resultados si bien no conocemos las cifras de vitamina D y los pacientes eran más jóvenes. Finalmente, Zhang y cols¹⁴³ también estudian pacientes con IC crónica de edades avanzadas (media 83 años) recogiendo las muestras al día siguiente del ingreso. Se obtienen medias de PTH de 64,2pg/mL (36% tenían sHPT). Comparativamente a nuestro trabajo observamos que los pacientes tenían mejor función renal con valores de eGFR medios de 81 mL/min/1,73m² y casi el 90% eran varones. Sin embargo los valores medios de calcidiol eran de 12,2ng/mL, valores similares a nuestro estudio (Ebeling y cols describen como los niveles bajos de 25-(OH)D se han relacionado con niveles bajos de andrógenos en varones, principalmente en los meses de invierno¹⁷⁸). Sin embargo, los niveles de PTH eran inferiores, una posible explicación podría ser que al tener una mejor función renal los niveles de calcitriol deberían ser superiores y por lo tanto el estímulo sobre la la PTH menor.

Así pues, según la literatura, la prevalencia de sHPTH y el déficit de vitamina D son claramente más bajos en la población general que en pacientes con IC. Nuestros resultados confirman la mayor prevalencia de HPT con cifras superiores a las descritas en la literatura.

En nuestro trabajo existen diferentes factores que podrían favorecer el déficit de calcifediol. En primer lugar, la edad. Son pacientes de edad avanzada, la mayoría con importante comorbilidad

DISCUSIÓN

asociada y con una vida limitada al esfuerzo físico por lo que probablemente la mayoría permanecen largo tiempo en el domicilio con la consecuente escasa exposición solar. Sin embargo, se ha descrito que a mayor edad existe una resistencia a los receptores de calcitriol a nivel intestinal dando lugar a una menor absorción de calcio y una mayor estimulación de vitamina D y de producción de calcitriol para mantener una calcemia correcta¹⁷⁸. Por otro lado, la obesidad, como se ha comentado previamente, también se considera un factor de riesgo para la hipovitaminosis (en nuestro trabajo se evidencia un IMC > 30Kg/m² en más del 40% de los pacientes), aunque no hemos encontrado una relación entre la obesidad y los niveles PTH¹⁰⁰. El déficit de vitamina D se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares y con la insuficiencia cardíaca, por lo que también cabe esperar que en nuestros enfermos la hipovitaminosis sea más llamativa que en la población general. Finalmente, cabe recordar que la prevalencia de insuficiencia renal moderada (eGFR entre 30-60mL/min/1,73m²) en nuestro trabajo es muy elevada por lo que tal vez los niveles de vitamina D activa aún serían inferiores con una consecuente mayor secreción de PTH. (Recordemos que cifras por debajo de 45 mL/min/1,73m² se han relacionado con aumentos de PTH¹⁶¹). El estudio de Van Ballegooijen¹⁵⁷ pone de manifiesto esta relación entre la presencia de insuficiencia renal y la PTH en la población general. Zhang y cols¹⁴³ también observan una relación significativa entre el filtrado glomerular y el hiperparatiroidismo en pacientes con IC.

Los niveles de 25-(OH)D son un reflejo de los depósitos de vitamina D en nuestro organismo mientras que la PTH elevada puede mostrar una inadecuada actividad biológica de la vitamina D activa o bien un déficit de la misma. Por otro lado, se ha descrito una variabilidad inter-individual en los niveles de vitamina D en función de polimorfismos genéticos¹⁷⁸.

Nuestros resultados muestran una relación entre mayor edad y niveles más elevados de PTH (similar a otros trabajos¹⁵⁶ aunque sin significación estadística (Tabla 18). En cuanto a la 25-(OH)D, no se han obtenido diferencias significativas con ninguno de estos parámetros. Los niveles de calcitriol como se ha comentado previamente disminuyen a medida que se altera el filtrado glomerular debido a la disminución de la 1 α -hidroxilasa y la menor conversión a vitamina D activa. Por ello es de esperar que a peor filtrado glomerular y menor vitamina D activa, exista más hipocalcemia y mayor estimulación de PTH que posteriormente normalizará la calcemia (Tabla 19), probablemente a expensas de incrementar la resorción ósea.

DISCUSIÓN

6.3.2.- RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Diversos trabajos publicados^{145,101,144} han relacionado la HTA con la PTH debido a un aumento de la rigidez arterial y con la vitamina D por su participación en el SRA. En nuestro estudio se ha visto una relación entre niveles elevados de PTH con tensiones elevadas aunque esta relación no llega a alcanzar la significación estadística ($p=0,10$).

Respecto a la obesidad, ya se ha comentado con anterioridad que se ha relacionado con el hiperparatiroidismo secundario¹⁷⁹ y también se ha relacionado el déficit vitamínico con el síndrome metabólico⁷⁹. No hemos observado relación con otras variables como el índice de masa corporal o la dislipemia con ninguna de las dos hormonas.

En cuanto a la diabetes, destaca una relación significativa entre ésta y los niveles elevados de PTH, siendo el hiperparatiroidismo inferior en diabéticos ($p=0,029$). Esta relación se mantiene al analizar los niveles de PTH por cuartiles (hay más diabéticos en el cuartil inferior que en el superior ($p=0,027$)) y mantiene significación tras el análisis multivariante. Estos datos concuerdan con los publicados por Hagstrom y cols o Sugimoto y cols^{145,156} pero sin embargo no concuerdan con la teoría de que existe una resistencia insulínica relacionada con el hiperparatiroidismo, debido a una disfunción de las células beta^{129,180,157}. No hemos encontrado una explicación para el resultado obtenido, que contradice esta teoría. Los valores de Hb glicosilada están dentro de la normalidad y no se asocian a los valores de PTH. En cuanto a la vitamina D se ha descrito la presencia de receptores VDR en las células β pancreáticas. El déficit de vitamina D se ha relacionado con una menor secreción de insulina y consecuentemente una peor tolerancia a la glucosa. Sin embargo los estudios publicados muestran resultados dispares^{78,181,101}. En nuestro trabajo no se han hallado diferencias significativas aunque sí se asocia con niveles de Hb glicosilada más elevados.

Finalmente, respecto a la dislipemia, no se encuentran asociaciones con la PTH y únicamente observamos diferencias entre la vitamina D y los triglicéridos, con niveles más elevados en aquellos cuartiles más bajos, pero no se observa ninguna relación con el resto de parámetros.

Ambas hormonas se han relacionado con patología cardiovascular y aterotrombosis. En nuestro estudio hemos analizado algunas enfermedades asociadas como la enfermedad pulmonar crónica (EPOC), la enfermedad arterial periférica o la enfermedad cerebrovascular sin observar diferencias significativas con los valores de vitamina D o PTH. Existe un creciente interés en la relación entre la vitamina D y la EPOC; se ha relacionado el déficit de vitamina D y la VDBP (proteína transportadora de vitamina D) con una peor capacidad funcional y un mayor número de hospitalizaciones en la enfermedad de EPOC¹⁸². Otros trabajos que han estudiado la relación entre

DISCUSIÓN

los niveles bajos de vitamina D y la aparición de ictus o enfermedad cerebrovascular silente no han mostrado una relación estadísticamente significativa^{183,184}. Zhang y cols en su trabajo realizado en pacientes con IC tampoco observa diferencias entre aquellos que presentan historia de ictus y los diferentes valores de PTH¹⁴³.

Así pues, por los resultados obtenidos y los diferentes estudios publicados no se puede concluir que exista una relación entre estas enfermedades y el metabolismo fosfocálcico en pacientes con IC.

En cuanto a la clase funcional NYHA observamos que los cuartiles más elevados de PTH se relacionan con una peor clase funcional. Esto se correlaciona con otros estudios en los que se ha relacionado estadios avanzados de la enfermedad con el hiperparatiroidismo^{156,144}. Tal y como se ha comentado previamente, la PTH y la vitamina D tienen una acción directa en el músculo cardíaco debido a la presencia de sus receptores en las células cardíacas y el déficit de vitamina D produce una activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Esto puede llevar a un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y mayor severidad de la enfermedad. Sin embargo, en nuestro trabajo, estas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, si bien tenemos que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes están en clase funcional II y no hay pacientes con clase funcional IV de la NYHA.

Como se ha descrito previamente, la mayoría de nuestros pacientes presentan niveles insuficientes de vitamina D (sólo el 4,3% presentan valores por encima de 30ng/mL). La elevada prevalencia de déficit severo de vitamina D sin prácticamente pacientes con niveles normales de vitamina D, así como la elevada prevalencia de otras patologías como la HTA, la DM, la hipertrofia ventricular, etc; hace que muchas de las asociaciones estudiadas no muestren diferencias significativas.

6.3.3.- CALCEMIA Y FOSFATEMIA

Cuando existe un déficit severo de vitamina D el calcio sanguíneo disminuye estimulando mecanismos compensatorios como la hipersecreción de PTH (hiperparatiroidismo secundario) dando lugar a una mayor síntesis de vitamina D, aumentando la resorción ósea y la absorción renal de calcio hasta normalizar la calcemia. En nuestro estudio se observa una relación inversa muy significativa ($p < 0,001$) entre el logvitD y el logPTH de acuerdo a lo expuesto anteriormente (Figuras 15 y 16). Hay una tendencia a presentar valores de calcemia inferiores en los cuartiles más elevados de PTH sin llegar a la significación estadística. Los valores de magnesio y fósforo están dentro de la normalidad (similar a otros trabajos^{101,155})

DISCUSIÓN

Como hemos comentado los niveles de vitamina D son en general muy bajos, y la calcemia se mantiene estable debido a la acción de la PTH con niveles muy elevados (Figura 17).

Probablemente esto se produce a expensas principalmente de pérdida ósea con el consecuente aumento del riesgo de fracturas. También llama la atención que la fosfatemia es estable a pesar del aumento progresivo de PTH, pero se ha visto que la capacidad excretora de fósforo por la orina se mantiene hasta estadíos avanzados de la insuficiencia renal¹⁶².

6.4.- ESTUDIO HORMONAL Y BIOMARCADORES

6.4.1.- RENINA Y ALDOSTERONA

Los valores medios de renina y aldosterona se encuentran dentro de la normalidad y no observamos diferencias al evaluarlo por cuartiles de PTH o vitamina D.

Como se ha descrito previamente, existe una acción directa de la PTH en la glándula adrenal, de manera que niveles elevados de esta hormona son un estímulo directo para la secreción de aldosterona al incrementar las concentraciones de calcio en la zona adrenal. Asimismo la aldosterona también contribuye a una pérdida de calcio urinario con la consecuente aparición de hipocalcemia y por lo tanto, mayor estímulo de la PTH¹³⁰. En nuestro trabajo los niveles de aldosterona no se relacionan con los niveles de PTH. Debemos tener en cuenta que los niveles de aldosterona principalmente se incrementan en pacientes con IC descompensada en clase funcional avanzada (NYHA III-IV) y mayor retención hidrosalina¹⁴⁴ (la mayoría de nuestros pacientes están en clase funcional NYHA II). En fase de estabilidad clínica, los niveles de aldosterona no suelen estar elevados a no ser que exista una deplección de volumen como consecuencia del uso intensivo de diuréticos y una activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Por otro lado, al evaluar el tratamiento administrado observamos que dosis más altas de antialdosterónicos reducen la frecuencia de PTH elevado, por lo que la aldosterona sí podría tener un papel en el hiperparatiroidismo¹⁴⁴, puesto que el uso de fármacos como los IECAs o los antialdosterónicos evitan un aumento de los niveles de renina y aldosterona al bloquear el eje renina-angiotensina-aldosterona.

6.4.2.- NT-proBNP, TnT, PCR

Los biomarcadores en la insuficiencia cardíaca son diversos; los más conocidos son los péptidos

DISCUSIÓN

natriuréticos cardíacos, los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, las catecolaminas y los péptidos derivados del endotelio. Éstos se elevan como respuesta sistémica a una lesión cardíaca. Los péptidos natriuréticos facilitan el filtrado glomerular y la excreción de sodio e inhiben el SRA además de evitar la hipertrofia y la fibrosis miocárdica. En la IC se secretan como respuesta a una distensión intramiocárdica, por ello se relaciona con el diagnóstico, la gravedad de la anomalía estructural y funcional cardíaca y el pronóstico de estos pacientes¹⁸⁵. El papel de los biomarcadores en el pronóstico de la IC y como diana terapéutica no siempre ha tenido éxito. Por ello es importante la búsqueda de nuevos biomarcadores que ayuden a estratificar la enfermedad y realizar un mejor ajuste del tratamiento médico. Diversos trabajos evalúan el valor de la PTH como biomarcador de severidad en pacientes con IC^{144,155,144}. Otros biomarcadores en la insuficiencia cardíaca son aquellos relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo; como la PCR, las citocinas o el TNF α . Esta activación del sistema inmunitario ejerce efectos adversos por la activación de factores neurohormonales como la endotelina I y fomentando la apoptosis de los miocardiocitos. La necrosis de los miocardiocitos se refleja en la elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica como las troponinas I y T¹⁸⁵. En nuestro trabajo observamos que los niveles de NT-proBNP y TnT son elevados; también hemos evaluado su relación con la PTH y observamos que los valores son más elevados en los cuartiles más altos de PTH. Esto se asemeja a los resultados publicados en otros estudios como el de Gruson y cols que describe valores medios de NT-proBNP de 3795pg/mL y otros como los de Zhang y cols y Schierbeck y cols que describen medias de 1556 pg/mL y 1009 pg/mL respectivamente, con una relación significativa con los valores de PTH^{155,143,154}. Esto nos hace pensar que estas moléculas bioactivas son parte de una misma respuesta sistémica a una lesión cardíaca crónica en nuestros pacientes. Además, hay que recordar lo que se conoce como “paradoja del calcio”, en la que ante una hipocalcemia, la PTH se encarga de mantener los niveles de calcio iónico extracelular resultando en un exceso de calcio intracelular, produciendo un daño mitocondrial y un aumento del estrés oxidativo. Esto da lugar a la muerte celular y aumento de las troponinas. Sin embargo, la relación entre TnT y PTH en nuestro estudio pierde significación estadística tras ajustarlo por otras variables en el modelo de regresión logística; probablemente debido a su asociación con la insuficiencia renal, mientras que la asociación entre NT-proBNP y PTH se mantiene.

Respecto al déficit de vitamina D también se ha establecido una relación con otros biomarcadores. La vitamina D activa tiene receptores intracardíacos que ejercen un efecto directo en los cardiomiocitos disminuyendo el crecimiento y la hipertrofia cardíaca así como un efecto indirecto al inhibir el SRA. Por ello se ha relacionado el déficit de esta hormona con una mayor secreción de péptidos natriuréticos. El estudio Hoorn¹⁵⁷ pretende evaluar la relación entre PTH, vitamina D y NT-proBNP en la población general y no encuentra relación significativa entre 25(OH)D y NT-

DISCUSIÓN

proBNP. Sin embargo, en pacientes con ERC avanzada en tratamiento con diálisis se ha relacionado el déficit de vitamina D con mayores niveles de NT-proBNP¹⁸⁶. Otro estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal también muestra beneficios estructurales con una disminución del volumen de la aurícula izquierda y de los niveles de NT-proBNP tras tratamiento con paricalcitol¹²³. Existen también trabajos publicados en pacientes con cardiopatía isquémica; Nunes y cols¹⁸⁷ realizan un estudio en pacientes con cardiopatía isquémica estable en el que no se observa relación entre los valores de vitamina D y el BNP pero sí con niveles más elevados de TnI. Wetmore y cols¹⁸⁸ pretende averiguar si existe una correlación entre la vitamina D y los valores de NT-proBNP en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio y no halla relación significativa. Finalmente; los estudios en pacientes con IC son escasos. Schierberk y cols¹⁵⁴ en su trabajo realizado con pacientes con IC estable controlados ambulatoriamente, tampoco muestra ninguna relación entre vitamina D y NT-proBNP. Piltz y cols¹¹⁷ publicó un trabajo con 3299 pacientes con IC con alto riesgo cardiovascular y candidatos a angiografía en el que pretendía analizar el déficit de vitamina D y su asociación a la severidad de la insuficiencia cardíaca; la hipovitaminosis se asociaba tanto a niveles altos de NT-proBNP como a una mayor disfunción ventricular.

A pesar de que tanto la hipovitaminosis como el NT-proBNP se han relacionado previamente con hipertrofia y disfunción ventricular, no parece existir en la mayoría de trabajos una relación entre ambas hormonas. En nuestro estudio no hemos hallado una relación estadísticamente significativa. Como se ha comentado previamente, en nuestro caso es difícil hallar relaciones significativas con las diferentes variables debido a que la mayoría de los pacientes presentan valores muy bajos de vitamina D.

En cuanto a los biomarcadores de inflamación como la PCR observamos que se encuentra en valores medios dentro de la normalidad y al buscar una relación con la PTH o la vitamina D no vemos diferencias significativas. Este hecho no descarta que estas hormonas tengan un papel proinflamatorio en la insuficiencia cardíaca, puesto que no hemos considerado otros marcadores de inflamación como las interleukinas o el TNF α .

6.5.- RELACIÓN CON LAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Y LA ETIOLOGIA

El estudio electrocardiográfico de los pacientes con PTH elevada muestra una tendencia a presentar más fibrilación auricular o ser portadores de marcapasos mientras que los pacientes con PTH baja suelen estar en ritmo sinusal. Se conoce que la PTH puede dar lugar a un aumento del calcio intracelular en los miocardiocitos y una estimulación adrenérgica que podría explicar la mayor tendencia arritmogénica en estos pacientes. En cuanto a otros parámetros como la presencia de QRS ancho (120mseg) o la frecuencia cardíaca no se observa ninguna relación en función de los niveles de parathormona. Si bien la PTH puede tener un efecto cronotrópico sobre las células cardíacas, este hecho quedaría atenuado debido al tratamiento médico administrado. En relación al estudio ecocardiográfico, se ha descrito en pacientes con insuficiencia renal que los valores de PTH elevados se comportan como una toxina urémica dando lugar a calcificación vascular, rigidez arterial, HTA e hipertrofia ventricular¹⁶². A nivel cardíaco, la PTH se une a su receptor en el cardiomiocito y desencadena un incremento en la entrada de calcio intracelular y una activación de la Protein Kinasa C promoviendo la activación de fenómenos hipertróficos y calcificación valvular¹⁵⁸. Los resultados de nuestro trabajo muestran una relación entre el diámetro de la aurícula izquierda, siendo éste mayor en pacientes con niveles de PTH más elevados, resultados similares a otros trabajos¹⁴⁴. Sin embargo no se han observado asociaciones entre otros parámetros ecocardiográficos como la fracción de eyección, diámetro VI, calcificación o hipertrofia ventricular y los niveles de PTH intacta.

En cuanto a la vitamina D, no hay relación con los datos electrocardiográficos ni el estudio ecocardiográfico. Sí se observa una tendencia también a presentar mayores diámetros de la aurícula izquierda cuando la vitamina D es más baja sin alcanzar la significación estadística. Támez y cols describen una mejoría en el volumen auricular tras administrar tratamiento con paricalcitol¹²³ (Tabla 6). En cuanto a otros trabajos, se ha descrito una asociación con una peor fracción de eyección o el aumento de las cavidades cardíacas en pacientes con coronariopatía previa y otros trabajos han relacionado la hipovitaminosis con un aumento de la masa ventricular^{189,190}. García-Cantón y cols¹⁷⁷ evalúan pacientes en situación de prediálisis con déficit de vitamina D y tampoco obtienen diferencias significativas en el estudio ecocardiográfico comparativamente a aquellos con valores >30ng/mL. Por lo tanto, las diferencias estructurales relacionadas con déficit vitamínico no están claramente establecidas.

Ni la PTH ni la vitamina D se relaciona con ninguna etiología específica de la IC.

6.6.- RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Al evaluar la relación de la PTH con los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en nuestros pacientes cabe destacar que se asocia de manera significativa con el uso de diuréticos a dosis elevadas, ya descrito en otros trabajos¹⁴⁴. Tanto el hiperaldosteronismo como el uso de diuréticos a dosis elevadas promueve el hiperparatiroidismo secundario debido a pérdidas de calcio y magnesio urinario y fecal. Asimismo la exposición a dosis altas de diuréticos puede conllevar un deterioro secundario de la función renal con menor retención de calcio y menor producción de calcitriol siendo un mayor estímulo para la secreción de PTH. Debemos tener en cuenta que el uso de diuréticos a dosis altas de manera prolongada, debido a los mecanismos previamente comentados, tal vez esté produciendo un efecto perjudicial a largo plazo, si bien ayuda a controlar el estado de congestión en la IC y disminuir el número de ingresos hospitalarios. Sin embargo, en el estudio multivariante esta relación pierde significación estadística; supuestamente por el papel que desempeñan los diuréticos en el desarrollo de la insuficiencia renal que actuaría como factor de confusión.

Por otro lado, en los cuartiles más altos de PTH se observa un uso de antialdosterónicos a dosis más bajas, probablemente debido a la presencia de insuficiencia renal. Esto puede estar en relación al efecto protector de estos fármacos frente a los efectos en la PTH de la aldosterona, produciendo a dosis más elevadas, un mayor bloqueo del SRA. Sin embargo no se han evidenciado diferencias en cuanto al uso de IECAs/ARAII.

También hemos observado una relación estadísticamente significativa entre la PTH y la toma de hierro oral. Un estudio publicado por Campos y cols¹⁹¹ pone en evidencia una relación entre estadios de ferropenia nutricional con una alteración en el metabolismo fosfocálcico. Se ha demostrado que una disminución en cationes bivalentes como el hierro en los intestinos promueve un aumento en la absorción de otros cationes bivalentes como el calcio, el fósforo o el magnesio. Secundariamente se produce un aumento de PTH (debido al aumento de la fosfatemia) que aumenta la pérdida urinaria de fósforo y magnesio. La relación que encontramos en nuestros pacientes bajo ferrotterapia puede enmascarar una ferropenia nutricional subyacente que, según su severidad, puede producir estos cambios en el metabolismo fosfocálcico. Otra posible explicación sería que estos pacientes tienen una dieta pobre tanto en hierro como en otras vitaminas como la vitamina D.

No se han evidenciado diferencias en el resto de tratamientos administrados y los niveles de PTH. En general, la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento a dosis altas tanto de IECAs y betabloqueantes según la práctica clínica habitual.

DISCUSIÓN

En cuanto a la vitamina D, existe una relación significativa entre el uso de diuréticos a dosis más altas y el déficit de vitamina D. Al contrario que ocurre con la PTH, no hemos encontrado evidencias que relacionen este tratamiento con peores niveles de vitamina D.

6.7.- VALORACIÓN DE PACIENTES TRIBUTARIOS A TRATAMIENTO

Para evaluar qué pacientes son tributarios de tratamiento farmacológico para la hipovitaminosis y el hiperparatiroidismo secundario, nos hemos basado en las recomendaciones de las Guías de la Sociedad Española de Nefrología¹⁶²

En los estadios 1-2 de la ERC tanto las guías K/DOQI como las K-DIGO no recomiendan iniciar ningún tratamiento específico, si bien se puede iniciar medidas preventivas como la dieta baja en proteínas para evitar el exceso de ingesta de fósforo.

En estadios 3 se recomienda una restricción proteica más severa y deben usarse captadores de fósforo si existe hiperfosfatemia. Los valores de PTH intacta óptimos no están claramente establecidos; se recomienda valores de PTH entre 35-70pg/mL. En caso de valores por encima de los esperados en primer lugar debemos hacer un control de la fosfatemia, la calcemia y la vitamina D¹⁷⁴.

En nuestro estudio el 89,2% de los pacientes no tiene indicación de tratamiento, únicamente un 1,2% precisarían quelantes del fósforo y un 9,7% precisarían suplementos de vitamina D.

Podemos concluir que, a pesar de que la mayoría de los pacientes presentan niveles elevados de PTH y déficit severo de vitamina D, son pocos los que cumplen criterios de iniciar tratamiento según las guías de Nefrología (10,8%). Sin embargo ha sido demostrado el beneficio claro de iniciar tratamiento en cuanto a una mejor supervivencia en pacientes con insuficiencia renal por lo que es importante su detección precoz en estos pacientes para una mejor monitorización e inicio temprano del tratamiento adecuado (Torregrosa et al., 2011).

Hasta la fecha, en pacientes con IC no hay una indicación establecida de iniciar tratamiento independientemente de la alteración de los niveles hormonales.

6.8.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y RELEVANCIA PRONÓSTICA

6.8.1.- MORBIMORTALIDAD

Nuestros resultados han mostrado una mortalidad es del 5% al año de seguimiento siendo la causa de fallecimiento de origen cardiovascular en el 84% de los casos (63% por descompensación de IC y un 23% por muerte súbita).

Los resultados del estudio BADAPIC²⁰ ya comentados mostraron (media de edad de 66a y la mayoría de etiología isquémica) una mortalidad global del 6% y un porcentaje libre de ingresos del 80%. Se relacionó la mortalidad con más edad y peor fracción de eyección sin llegar a ser estadísticamente significativo. Pons et al³¹, en un estudio realizado con 960 pacientes (edades medias de 69a; unidad de IC multidisciplinar), la mortalidad en el primer año fue del 10,6% (36,5% a los 3 años) (el 65% de causa cardiovascular, siendo el 33,2% por IC y el 16% por muerte súbita). Se relacionó con una peor clase funcional, fracción de eyección, edad, mayor insuficiencia renal y con la ausencia de tratamiento con IECAs o inhibidores de la aldosterona. También cabe destacar el estudio MUSIC realizado en pacientes ambulatorios con IC controlados en unidades especializadas (edad media 65a) en que se objetivó una mortalidad a los 44 meses del 26,9%. Otro estudio en pacientes con IC pero realizado en pacientes incluidos tras ingreso en el servicio de Cardiología, describe una mortalidad de 37,7% a los 3 años de seguimiento¹⁹²

Tras observar estos trabajos, la mortalidad al año en nuestro trabajo es inferior a aquella descrita por Pons et al. (5% respecto 10%). Debemos tener en cuenta que nuestros pacientes presentan edades medias similares (69 vs 71a) pero sin embargo tienen mejor fracción de eyección (43% vs 31%), menor insuficiencia renal (42% vs 53%), menor etiología isquémica (40% vs 55%) y hay menor prevalencia de hombres (71% vs 64%). Todos estos parámetros se han identificado como factores de riesgo de mortalidad. Respecto al resto de trabajos, el estudio MUSIC muestra una mortalidad a los 3 años respecto al trabajo realizado por Pons et al. (26% vs 36%); si lo comparamos con nuestro estudio, la clase funcional era mejor (78% vs 56% estaban en CF II) aunque tenían peor fracción de eyección (37% vs 43%). Nuestros resultados se asemejan a los descritos en el trabajo BADAPIC.

En cuanto a las causas de muerte; la causa cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte, la mayoría por descompensación de IC igual que ocurre en otros trabajos^{20,31}. No es despreciable el

DISCUSIÓN

elevado porcentaje de pacientes que fallecen por causa no cardiovascular (16%); porcentaje inferior al estudio de Pons y cols (27%) o el MUSIC (20%) si bien es un resultado poco valorable debido a que hablamos de muy pocos pacientes (N=2).

Un dato que pensamos que es de especial relevancia es el hecho de que un 56,9% de los pacientes están libres de eventos y tan sólo una cuarta parte de los pacientes ha precisado algún ingreso hospitalario durante los 12 meses de seguimiento (48% por causa cardiovascular, 36% por descompensación de IC). Probablemente esto se deba a que el manejo de los pacientes con IC ha mejorado notablemente con los avances terapéuticos y a un mejor seguimiento en unidades especializadas. En nuestro trabajo las tasas de mortalidad son bajas y, aunque el seguimiento es corto, una mortalidad del 5% y una supervivencia libre de ingresos del 75% son valores esperanzadores respecto a anteriores publicaciones (tanto respecto a trabajos con pacientes ambulatorios, tal y como se ha descrito previamente, como a trabajos realizados en pacientes hospitalizados en los que las tasas de mortalidad son mucho más elevadas entre el 20 y el 46%^{36,37}). Estos datos son indicativos de un buen manejo con un correcto ajuste al tratamiento médico según las guías de la práctica clínica¹.

6.8.2.- RELACIÓN CON PTH Y VITAMINA D

Tanto el hiperparatiroidismo secundario como el déficit de vitamina D se han relacionado con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular y por IC, debido a su implicación en múltiples procesos patológicos^{193,148,114,117,194,148}.

Los estudios realizados en la comunidad, muestran resultados dispares. Hagstrom y cols¹⁹³ en base al estudio USLAM, (edad media de 71 a, seguimiento de 10a), describe cómo valores más elevados de PTH se relacionan con un aumento de la mortalidad cardiovascular y global. Sin embargo Cawthon y cols¹⁴⁹ (media de edad 74a, seguimiento de 7a) sí encuentran una relación entre PTH y la mortalidad pero no sucede lo mismo con la vitamina D. Ballegooijen y cols describen en un metanálisis realizado sobre de 7 trabajos publicados basados en pacientes de la comunidad que estudian eventos cardiovasculares fatales, cómo en 2 de ellos la PTH elevada se relacionaba con una mayor mortalidad mientras que en los 5 restantes no se observaba una relación significativa¹⁴⁸. En otros estudios realizados como el de Schierbeck y cols¹⁵⁴ en pacientes con IC controlados ambulatoriamente, también se ha relacionado los niveles de PTH y vitamina D con la mortalidad global y cardiovascular. Por lo que hasta la fecha no se ha podido establecer una relación causal entre estas hormonas y la morbimortalidad por causa cardiovascular o IC, con resultados dispares

DISCUSIÓN

en las diferentes publicaciones.

En nuestro trabajo no hemos hallado diferencias significativas entre los diferentes cuartiles de PTH o vitamina D y la supervivencia o el número de ingresos o visitas a urgencias.

6.9.- IMPLICACIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio proporciona una visión real de las características de los pacientes con IC y su manejo en un contexto específico como es una consulta especializada en IC en un hospital terciario; en la que intervienen profesionales procedentes de diferentes especialidades (Medicina Interna, Cardiología). Los enfermos se encontraban en fase estable en el momento de la inclusión.

Nuestros resultados permiten definir el perfil típico del paciente atendido en una Unidad de Insuficiencia Cardíaca de un hospital de referencia como un varón de edad avanzada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y con elevada comorbilidad asociada. El seguimiento de estos pacientes en dicha unidad ha permitido conseguir un alto nivel de cumplimiento terapéutico y una supervivencia global al año muy elevada.

Los resultados de nuestro estudio han resultado sorprendentes y no esperados con respecto a la muy alta prevalencia de niveles superiores al rango de la normalidad de PTH y a los niveles plasmáticos inusualmente deficientes de vitamina D;. Estos resultados son más llamativos si consideramos a exposición solar en nuestro medio y una vez comparados con estudios ya publicados. Estos resultados son los responsables, en nuestra opinión, de que no se hayan observado diferencias con respecto al pronóstico de la muestra estudiada

Nuestros resultados han mostrado que los pacientes que reciben dosis más altas de diuréticos y dosis más bajas de antialdosterónicos presentan un mayor deterioro de la función renal con unos niveles sanguíneos de biomarcadores (NT-proBNP) más elevados. Si bien no se ha encontrado relación entre estos hechos y el pronóstico a medio plazo (1 año de seguimiento) podemos cuestionarnos si el uso de estos fármacos es realmente el adecuado y si efectivamente logramos un beneficio clínico transitorio a costa de la activación de otros sistemas hormonales como el eje PTH-vitamina D con todos los efectos cardiovasculares que ello presumiblemente comporta.

La activación del eje PTH-vitamina D, en nuestros pacientes, no tiene implicación pronóstica en

DISCUSIÓN

un año de seguimiento.

En cualquier caso y ante la ausencia de resultados concluyentes, pensamos que las determinaciones de PTH y vitamina D deben ser interpretados con cautela. Es posible que las modificaciones que se producen tanto por la propia fisiopatología de la IC como del tratamiento farmacológico administrado tengan una repercusión en los valores de PTH y vitamina D que se consideran normales o de referencia en la población general.

Nuestros resultados han mostrado que la calcemia se ha mantenido estable independientemente de los valores hormonales, probablemente a costa de aumentar la resorción ósea pensamos que podría ser de utilidad el estudio del impacto a nivel óseo para conocer si es necesaria establecer un tratamiento específico.

Nuestro estudio tiene también ciertas limitaciones. En primer lugar está realizado en una unidad específica de un único centro hospitalario por lo que los resultados no son extrapolables a la población general. En segundo lugar, el tamaño de la muestra se calculó para obtener unas diferencias que se han superado ampliamente, por lo que debido a la homogeneidad de los resultados es difícil obtener diferencias significativas. Es probable que el aumento del tamaño muestral y/o de la duración del periodo de seguimiento aporten más información del impacto pronóstico en este grupo de pacientes.

DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia cardíaca estable es superior a la de la población general y a los estudios realizados en enfermos con insuficiencia renal.
- El perfil de los enfermos controlados en una unidad especializada en IC se corresponde con un varón de edad avanzada con cardiopatía isquémica y fracción de eyección reducida. Presenta una elevada comorbilidad asociada, como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia y la diabetes. La adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica es alta, con una elevada prescripción de fármacos con beneficio clínico demostrado en la IC y a las dosis adecuadas.
- La prevalencia de déficit de vitamina D es casi universal en nuestros pacientes a pesar de vivir en un país con una elevada exposición solar.
- El hiperparatiroidismo secundario en IC estable se relaciona con la elevación de biomarcadores como el NT-proBNP. Sin embargo, ni el sHPT ni la hipovitaminosis se asocian con un peor pronóstico o un mayor número de ingresos durante el año de seguimiento, siendo la supervivencia al año muy elevada.
- El porcentaje de pacientes que tienen indicación de tratamiento según las guías de la Sociedad Española de Nefrología es muy bajo por lo que, en este contexto y lo expuesto en el apartado anterior, desde el punto de vista cardiovascular no consideramos indicada la medición reglada de estas hormonas en pacientes con IC estable.

CONCLUSIONES

8. ANEXOS

ANEXOS

8.1.- PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE LA UIC

La idea central del seguimiento por un internista de estos pacientes es que sea integral y continuado:

Integral: se deben integrar todos los problemas, intentando derivar a especialistas lo menos posible y asumir en la medida de lo posible de la pluripatología que acompaña el paciente.

Continuado: esto es que se adaptan las consultas a la necesidad del paciente, y además se debe estar dispuesto a tratar las complicaciones que puedan surgir el periodo entre consultas, de ahí la existencia de un teléfono para que el paciente pueda comunicarse con la unidad y comentar su problemática, evitando así la desconexión del paciente hasta la nueva consulta.

Como norma general una vez seleccionado el paciente y aceptado en el seguimiento, durante un tiempo las consultas pueden ser frecuentes, mientras se optimizan las dosis de fármacos, y una vez estabilizado el seguimiento se realiza con más tiempo interconsulta.

8.1.1.- TIPOS DE CONSULTA

1. **Primera consulta:** Incluye actividad de enfermería y médica.
2. **Consultas de Optimización:** Frecuencia a necesidad del paciente, entre 15 días y un mes, en general presentes enfermera y médico.
3. **Consultas de seguimiento:** Una vez estabilizado el paciente éstas pueden realizarse cada 3 meses alternando consulta de enfermería con consulta médica y enfermería.
4. **Consultas no programadas:** El paciente acude por una problemática previa llamada telefónica, y donde no se puede resolver el problema por consulta telefónica. Será atendido por médico y enfermera.
5. **Consulta telefónica:** Suele contestarse a dudas o problemas habituales resolubles fácilmente y que evitan en muchas ocasiones descompensaciones. La enfermera es la

ANEXOS

primera en atender la llamada. Si no solventa el problema se lo comenta al médico y este decide intentar resolverlo telefónicamente o realizar una consulta no programada. Existe un horario de llamadas, cómodo para la atención por parte del personal de la unidad.

8.1.2.- ESTUDIOS HABITUALES

Primera visita/6 meses/12 meses:

- Analítica completa; Nt-proBNP, hemograma, función renal, perfil lipídico, estudio de anemias, hormonas tiroideas, Hb glicosilada, microalbuminuria, etc.
- ECG
- Radiografía de tórax
- Ecocardiograma
- Espirometría si procede, etc

Visitas de optimización:

- Analítica: función renal, bioquímica
- ECG
- Radiografía de tórax si procede.

8.2.- APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 38 91
Fax 93 489 41 02

ID-RTF065

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Doña MIREIA NAVARRO SEBASTIÁN, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona

CERTIFICA

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron , en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 205 el pasado 21/12/2012 y evaluó el proyecto de investigación, con fecha 01/12/2012, titulado "*Prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica*" que tiene como investigador principal al Dr. Jesús Pedro Recio Iglesias del Servicio de Medicina Interna de nuestro Centro.

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

Dictamen Favorable

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente: Bagó Granell, Joan. Médico
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales : Amado Guirado, Ester. Farmacéutica de Atención Primaria
Amadans Gil, Lluís. Médico
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
Cucurull Folgera, Esther. Médico Farmacóloga
Latorre Arteché, Francisco. Médico
De Torres Ramírez, Inés M. Médico
Ferreira González, Ignacio. Médico
Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga

**8.3.- APROBACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)**



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D. JESUS RECIO IGLESIAS
HOSPITAL VALL D'HEBRON
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PASEO VALL D'HEBRON 119-129
SECRETARIA PLANTA 10
08035 -BARCELONA

Fecha: 11 de diciembre de 2012

REFERENCIA: ESTUDIO HIPERPARATIROIDISMO-ICC

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica", con código JRI-ICC-2012-01.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 36007 / RG 64424
Fecha: 18/12/2012 08:19:59

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

**8.4.- APROBACIÓN POR LA DIRECCIÓN GENERAL DE
ORDENACIÓN Y REGULACIÓN SANITARIAS**

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut
**Direcció General d'Ordenació
i Regulació Sanitàries**
Subdirecció General de Farmàcia
i Productes Sanitaris
Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 5a. planta
08007 Barcelona
Tel 93 482 42 16
www.gencat.cat/salut

1

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Número: 03365/6184/2013
Data: 25/04/2013 16:39:03

Registre de sortida

Sr. Jesús Recio Iglesias
Facultatiu Especialista
Hospital Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119
08035 Barcelona

D'acord amb l'article 58 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre de Règim Jurídic de les Administracions Públiques i del Procediment Administratiu Comú, us tonifiquem que en data 19 d'abril de 2013, la Directora General d'Ordenació i Regulació Sanitàries ha dictat la resolució d'autorització administrativa, de la qual s'adjunta còpia autenticada, per a la realització de l'estudi, "Prevalència de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica", Codi de Protocol: JRI-ICC-2012-01.

Contra aquesta resolució, que no exhaureix la via administrativa, podeu interposar recurs d'alçada davant el Conseller de Salut, en el termini d'un mes a comptar des de l'endemà de la recepció d'aquesta notificació, de conformitat amb el que disposen els articles 114 i 115 de l'esmentada Llei 30.

La Secretària Tècnica de
la CAEPAM



Adela Peris i Piquer
Barcelona, 25 d'abril de 2013
EPA/2013-436/CAT

Generalitat de Catalunya
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Número: 35165/2716/2013
Data: 30/04/2013 12:40:53

Registre d'entrada



ANEXOS



RESOLUCIÓ

Vist l'expedient de sol·licitud d'autorització administrativa per a la realització de l'estudi postautorització amb medicaments "Prevalència de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica", Codi de protocol: JRI-ICC-2012-01, es constaten els següents

FETS

- 1.- En data 23 de febrer de 2013, el Sr. Jesús Recio Iglesias, en qualitat de Facultatiu Especialista de l'empresa Hospital Vall d'Hebron, sol·licita l'autorització administrativa per a la realització de l'estudi postautorització amb medicaments "Prevalència de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica", el promotor del qual és Jesús Recio Iglesias
- 2.- En data 19 de març de 2013, la Comissió Assessora d'estudis postautorització amb medicaments (CAEPAM), adscrita a la Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, va avaluar el protocol presentat, decidint ajornar l'emissió del corresponent informe a l'espera que proporcionéssiu noves dades sobre l'estudi.
- 3.- En la reunió del dia 16 d'abril de 2013, la CAEPAM, ha avaluat la informació aportada i ha emès el preceptiu informe, de conformitat amb el que disposa la Instrucció 1/2003 d'aquesta Direcció General.

FONAMENTS JURÍDICS

L'article 19 del Reial Decret 1344/2007, d'11 d'octubre, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, disposa que la finalitat dels estudis de postautorització, és complementar la informació obtinguda durant el desenvolupament clínic dels medicaments previ a la seva autorització.

L'Ordre SAS/34772009, de 16 de desembre, per la que es publiquen les directrius sobre estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà, que estableixen els procediments comuns que cada comunitat autònoma executarà en el seu àmbit competencial, amb la finalitat de facilitar-ne la difusió i coneixement .

La Instrucció 1/2003, de la Direcció General de Recursos Sanitaris, del Departament de Salut (abans Departament de Sanitat i Seguretat Social), estableix els requisits per a la realització d'estudis postautorització amb medicaments en els centres de la xarxa sanitària pública de Catalunya.

ANEXOS



D'acord amb les facultats que em confereix el Decret 56/2013, de 22 de gener, de reestructuració del Departament de Salut, en relació amb l'article 21 del Decret 219/2005, d'11 d'octubre,

RESOLC

Primer.- Emetre dictamen FAVORABLE per a la realització de l'estudi, "Prevalència de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica" Codi de protocol: JRI-ICC-2012-01, en els centres sanitaris de la xarxa sanitària d'utilització pública de Catalunya.

Segon.- Que el promotor haurà de signar un contracte amb les corresponents entitats proveïdores de serveis sanitaris, abans d'iniciar l'estudi. Aquest contracte ha d'incloure, com a mínim els següents aspectes: confidencialitat de les dades, compensació per costos directes e indirectes derivats de la realització de l'estudi, les condicions de publicació dels resultats de l'estudi i la forma de retribució als investigadors implicats en l'estudi.

Tercer.- Que el promotor haurà de comunicar a la Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris la data efectiva de l'inici de l'estudi en cada un dels centres i, anualment, han de presentar un informe de seguiment.

Quart.- Que el promotor haurà de comunicar qualsevol canvi metodològic o incidència que afecti a l'estudi autoritzat.

La Directora general d'Ordenació
i Regulació Sanitàries

Roser Vallès i Navarro
Barcelona, 19 d'abril de 2013
EPA/2013-436/CAT



8.5.- CONSENTIMIENTO INFORMADO PRESENTADO A LOS PACIENTES

8.5.1.- HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

Proyecto de investigación titulado: Estudio de prevalencia y evaluación pronóstica del Hiperparatiroidismo secundario en insuficiencia cardíaca estable.

Investigador principal: Dra Donaire

Servicio: Medicina Interna.

OBJETIVOS:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores relacionados con su enfermedad (clínicos y analíticos) que puedan influir en mejorar la asistencia en enfermos con insuficiencia cardíaca.

BENEFICIOS:

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con la evolución de su enfermedad podría beneficiar en un futuro a pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

Si decide participar se le realizará una historia clínica y una exploración física detallada y se le extraerá un tubo adicional de sangre (60cc)

MOLESTIAS Y POSIBLES RIESGOS:

La toma de la muestra de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que cede en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la punción.

PROTECCION DE DATOS PERSONALES:

De acuerdo con la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales

ANEXOS

que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad. El acceso a dichos datos quedará restringido al personal sanitario relacionado con el estudio o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales, asimismo y si está justificado, tiene derecho a su modificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, esta decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con los investigadores responsables (Dra Donaire/Dr Recio) en el servicio de Medicina Interna de Vall d'Hebrón. Teléfono 638688237

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria y si decide no participar, recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

ANEXOS

8.5.2.- HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO

Yo (nombre y apellidos) _____

He leído la hoja que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre este estudio

He hablado con:

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador.

-

9. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2014;65(10).
2. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2014;66(8):649-656.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(9):1137-46. doi:10.1136/hrt.2003.025270.
4. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S et al. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart.* 2003;89(1):49-53.
5. Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñoz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardíaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Española Cardiol.* 2008;61(10):1041-1049. doi:10.1157/13126044.
6. González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Bertoméu Martínez V, Conthe Gutiérrez P, de Santiago Nocito A, Zsolt Fradera I. Insuficiencia cardíaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas. Estudio EPISERVE. *Rev Española Cardiol.* 2008;61(6):611-619. doi:10.1157/13123067.
7. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Española Cardiol.* 2013;66(8):649-656. doi:10.1016/j.recesp.2013.03.014.
8. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. NIH Public Access. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41. doi:10.1038/nrcardio.2010.165.
9. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 1999;20(6):447-55.
10. Yach D, Hawkes C, Gould CL, et al. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA.* 2004;291(21):2616-22. doi:10.1001/jama.291.21.2616.
11. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part II: Variations in Cardiovascular Disease by Specific Ethnic Groups and Geographic Regions and Prevention Strategies. *Circulation.* 2001;104(23):2855-2864. doi:10.1161/hc4701.099488.
12. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(1):e2-e220. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
13. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
14. Cowie MR, Wood D a, Coats a J, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999;20(6):421-8.
15. Gomez-Soto FM, Andrey JL, Garcia-Egido AA, et al. Incidence and mortality of heart failure: a community-based study. *Int J Cardiol.* 2011;151(1):40-5. doi:10.1016/j.ijcard.2010.04.055.
16. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(18):1397-402. doi:10.1056/NEJMoa020265.
17. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA.* 2004;292(3):344-50. doi:10.1001/jama.292.3.344.
18. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation.* 2009;119(4):515-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812172.

BIBLIOGRAFÍA

19. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med.* 1999;159(1):29-34.
20. Anguita Sánchez M y los investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(12):1159-1169.
21. Otero-Raviña F, Grigorian-Shamagian L, Fransi-Galiana L, et al. Estudio gallego de insuficiencia cardíaca en atención primaria (estudio GALICAP). *Rev Española Cardiol.* 2007;60(4):373-383. doi:10.1157/13101641.
22. Rodríguez Roca GC, Barrios Alonso V, Aznar Costa J, et al. Características clínicas de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca crónica asistidos en Atención Primaria. Estudio CARDIOPRES. *Rev Clínica Española.* 2007;207(7):337-340. doi:10.1016/S0014-2565(07)73402-1.
23. Otero BDR, Permanyer-Miralda G, Cuixart CB, et al. Clinical profile and management patterns in outpatients with heart failure in Spain: INCA study. *Aten Primaria.* 2009;41(7):394-401. doi:10.1016/j.aprim.2008.10.022.
24. Salvador MJ, Sebaoun A, Sonntag F, et al. Estudio europeo del tratamiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca realizado por cardiólogos. *Rev Española Cardiol.* 2004;57(12):1170-1178. doi:10.1016/S0300-8932(04)77259-0.
25. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88(1):107-115. doi:10.1161/01.CIR.88.1.107.
26. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardíaca en España. *Rev Española Cardiol Supl.* 2006;6(3):4C-9C. doi:10.1016/S1131-3587(06)75305-5.
27. Eurostat. *Europe in Figures: Eurostat Yearbook 2010.*; 2010:657. doi:10.2785/20539.
28. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):234-9. doi:10.1093/eurjhf/hfr182.
29. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):e46-e215. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
30. Vazquez R, Bayes-Genis A, Cygankiewicz I, et al. The MUSIC Risk score: a simple method for predicting mortality in ambulatory patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1088-96. doi:10.1093/eurheartj/ehp032.
31. Pons F, Lupón J, Urrutia A, et al. Mortalidad y causas de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca: experiencia de una unidad especializada multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(3):303-314.
32. Henkel DM, Redfield MM, Weston S, et al. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail.* 2008;1(2):91-7. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.743146.
33. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):301-306. doi:10.1016/0735-1097(92)90094-4.
34. Mosterd A, Cost B, Hoes a. W, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2001;22(15):1318-1327. doi:10.1053/euhj.2000.2533.
35. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of Improving Prognosis in Heart Failure: Trends in Case Fatality in 66 547 Patients Hospitalized Between 1986 and 1995. *Circulation.* 2000;102(10):1126-1131. doi:10.1161/01.CIR.102.10.1126.

BIBLIOGRAFÍA

36. Miralda GP, Soriano N, Brotons C, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(6):571-578.
37. Varela-Roman a, Gonzalez-Juanatey JR, Basante P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalised inpatients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2002;88(3):249-54.
38. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006;113(6):799-805. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492033.
39. Rodríguez-artalejo F, Guallar-castillón P, Ramón J, et al. Variación geográfica en las hospitalizaciones y en la mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva en España, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol*. 2000;Vol. 53 Nú(Icc53):776-782.
40. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:1750-7. doi:10.1093/eurheartj/ehr254.
41. Mazza A, Tikhonoff V, Casiglia E, et al. Predictors of congestive heart failure mortality in elderly people from the general population. *Int Heart J*. 2005;46:419-431. doi:10.1536/ihj.46.419.
42. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer M, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75. doi:10.1093/eurheartj/ehi555.
43. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons : Influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med*. 2002;137(8):631-639.
44. DeFrances CJ, Lucas CA, Buie VC, et al. 2006 National Hospital Discharge Survey. *Natl Health Stat Report*. 2008;(5):1-20.
45. Rodríguez-artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(2):163-170.
46. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435 .
47. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906.
48. Zhao Q, Yu S, Huang H, et al. The seasonal variation in hospitalizations due to chronic systolic heart failure correlates with blood sodium levels and cardiac function. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(2):77-80.
49. Instituto Nacional de Estadística. Población: resultados nacionales 1991. Estimaciones de la población actual de España. Población por fecha de referencia, sexo y grupo quincenal de edad. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e243/e01/a1991/10/&file=00004.px&type=pcaxis>
50. Antoñanzas Villar F, Antón Botella F, Juárez Castelló CA, et al. [Costs of chronic heart failure in Spain]. *An Med Interna*. 1997;14(1):9-14.
51. Delgado JF, Oliva J, Llano M, et al. Health Care and Nonhealth Care Costs in the Treatment of Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(8):643-650. doi:10.1016/j.recesp.2013.12.016.
52. Hermida Ameijeiras, M. Pazo Núñez, R. de la Fuente Cid, et al. Factores epidemiológicos asociados a la hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca. *An Med Interna*. 2008;25:256-261.

BIBLIOGRAFÍA

53. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Riera A, Pujol R. Predictors of in-hospital mortality present at admission among patients hospitalised because of decompensated heart failure. *Cardiology*. 2007;108(2):73-8. doi:10.1159/000095885.
54. Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure - Classification and regression tree analysis. *Jama-Journal Am Med Assoc*. 2005;293:572-580.
55. Lee DS, Mamdani MM, Austin PC, et al. Trends in heart failure outcomes and pharmacotherapy: 1992 to 2000. *Am J Med*. 2004;116(9):581-9. doi:10.1016/j.amjmed.2003.11.025.
56. Quesada Gómez JM, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. Calcio y vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2011;25:165-182.
57. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008;29(6):726-76. doi:10.1210/er.2008-0004.
58. Gruson D, Ahn SA, Rousseau MF. Multiple biomarker strategy based on parathyroid hormone and natriuretic peptides testing for improved prognosis of chronic heart failure. *Peptides*. 2015;64C:24-28. doi:10.1016/j.peptides.2014.12.010.
59. Usdin TB, Gruber C, Bonner TI. Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor. *J Biol Chem*. 1995;270(26):15455-8.
60. Usdin TB, Bonner TI, Hoare SRJ. The parathyroid hormone 2 (PTH2) receptor. *Receptors Channels*. 2002;8(3-4):211-8.
61. Ureña P. The PTH/PTHrP receptor: biological implications. *Nefrologia*. 2003;23 Suppl 2:12-7.
62. Hoare SR, Usdin TB. Molecular mechanisms of ligand recognition by parathyroid hormone 1 (PTH1) and PTH2 receptors. *Curr Pharm Des*. 2001;7(8):689-713.
63. Ureña P, Kong XF, Abou-Samra AB, et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology*. 1993;133(2):617-23. doi:10.1210/endo.133.2.8393771.
64. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114(2):379-93. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301241.
65. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30. doi:10.1210/jc.2011-0385.
66. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20. doi:10.1007/s00198-009-0954-6.
67. Jorde R, Schirmer H, Wilsgaard T, et al. Polymorphisms related to the serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of myocardial infarction, diabetes, cancer and mortality. The Tromsø Study. *PLoS One*. 2012;7(5):e37295. doi:10.1371/journal.pone.0037295.
68. Dastani Z, Li R, Richards B. Genetic regulation of vitamin D levels. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(2):106-17. doi:10.1007/s00223-012-9660-z.
69. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30. doi:10.1016/j.jchemneu.2004.08.006.
70. Ferrer Cañabate JC, Tovar I, Martínez P. Osteoprotegerina y Sistema RANKL / RANK: ¿el futuro del metabolismo óseo? *An Med Interna*. 2002;19:385-388.
71. Trouvin A-P, Goëb V. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. *Clin Interv Aging*. 2010;5:345-54.

BIBLIOGRAFÍA

doi:10.2147/CIA.S10153.

72. Jensen SS, Madsen MW, Lukas J, et al. Inhibitory effects of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol Endocrinol*. 2001;15(8):1370-80. doi:10.1210/mend.15.8.0673.
73. Majewski S, Skopinska M, Marczak M, Szmurlo A, Bollag W, Jablonska S. Vitamin D3 is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1996;1(1):97-101.
74. Flynn G, Chung I, Yu W-D, et al. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) selectively inhibits proliferation of freshly isolated tumor-derived endothelial cells and induces apoptosis. *Oncology*. 2006;70(6):447-57. doi:10.1159/000098872.
75. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1586-91.
76. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 1980;209(4458):823-5.
77. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, et al. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes*. 1993;42(1):35-43.
78. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2012;29(8):e142-50. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x.
79. Ford ES1, Ajani UA, McGuire LC LS. Concentrations of Serum Vitamin D and Metabolic Syndrome among U.S adults. *Diabetes Care*. 2005;May;28((5)):1228-1230.
80. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92. doi:10.1210/er.2012-1000.
81. Rose K, Penna-Martinez M, Klahold E, et al. Influence of the vitamin D plasma level and vitamin D-related genetic polymorphisms on the immune status of patients with type 1 diabetes: a pilot study. *Clin Exp Immunol*. 2013;171(2):171-85. doi:10.1111/cei.12013.
82. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirose S, Kamei S, Kamiyama R. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and Its Potent Synthetic Analogs Downregulate Tissue Factor and Upregulate Thrombomodulin Expression in Monocytic Cells, Counteracting the Effects of Tumor Necrosis Factor and Oxidized LDL. *Circulation*. 2000;102(23):2867-2872.
83. Stach K, Kältsch A-I, Nguyen XD, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells. *Cardiology*. 2011;118(2):107-15. doi:10.1159/000327547.
84. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z, Liu SQ, Cao L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229-238.
85. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;60637:125-132. doi:10.1152/ajpendo.00224.2004.
86. Nibelink KA1, Tishkoff DX, Hershey SD, et al. 1,25(OH)2-vitamin D3 actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:533-537.
87. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem*. 2007;282(41):29821-30. doi:10.1074/jbc.M705495200.
88. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(8):1103-13. doi:10.1002/mnfr.200900474.

BIBLIOGRAFÍA

89. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 2002;95(12):787-96.
90. Szalay G, Sauter M, Haberland M, et al. Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host. *Circ Res*. 2009;104(7):851-9. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.193805.
91. Meems LMG, Cannon M V, Mahmud H, et al. The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;132(3-5):282-9. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.06.004.
92. Mizobuchi M, Nakamura H, Tokumoto M, Finch J, Liapis H, Slatopolsky E. Myocardial effects of VDR activators in renal failure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1-2)(October 2009):188-192. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.03.026.
93. López B, Querejeta R, González A, et al. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension*. 2012;60(3):677-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196113.
94. Diez J, Querejeta R, López B, et al. Losartan-Dependent Regression of Myocardial Fibrosis Is Associated With Reduction of Left Ventricular Chamber Stiffness in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2002;105(21):2512-2517.
95. Tishkoff DX, Nibbelink K a, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology*. 2008;149(2):558-64. doi:10.1210/en.2007-0805.
96. Zhao G, Simpson RU. Interaction between vitamin D receptor with caveolin-3 and regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in adult rat cardiomyocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;Jul;121((1-2)):159-163. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.03.055.
97. Agarwal M, Phan A, Willix R, et al. Is vitamin D deficiency associated with heart failure? A review of current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 16(3-4):354-63. doi:10.1177/1074248410390214.
98. Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani R V, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*. 2013;128(22):2404-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002902.
99. Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C, et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(3):321-7. doi:10.1016/j.ejheart.2008.01.013.
100. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1540-4. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.067.
101. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1433-41. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.069.
102. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(4):357-66. doi:10.1093/eurjhf/hfr175.
103. Quesada-Gómez JM, Diaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:175-7. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.10.013.
104. Pérez-Llamas F, López-Contreras MJ, Blanco MJ, López-Azorín F, Zamora S, Moreiras O. Seemingly paradoxical seasonal influences on vitamin D status in nursing-home elderly people

BIBLIOGRAFÍA

- from a Mediterranean area. *Nutrition*. 2008;24:414-420. doi:10.1016/j.nut.2008.01.006.
105. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly institutionalized residents: influence of a substitutive treatment. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:611-614. doi:13021468 [pii].
106. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D3 and 24,25 dihydroxyvitamin D3 levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem*. 2008;41(9):676-80. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.02.003.
107. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81. doi:10.1056/NEJMra070553.
108. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito?. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2014;(Supl 1):5-10.
109. Melamed ML, Michos ED, Post W. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629-37. doi:10.1001/archinte.168.15.1629.
110. Alsafwah S, Laguardia SP, Nelson MD, et al. Hypovitaminosis D in African Americans residing in Memphis, Tennessee with and without heart failure. *Am J Med Sci*. 2008;335(4):292-7. doi:10.1097/MAJ.0b013e318167b0bd.
111. Lee P. PTH-Vitamin D-Glycemia Interactions Reloaded. *Diabetes*. 2014;63(11):3593-5. doi:10.2337/db14-0956.
112. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB. 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death: Population-Based Study and Meta-Analyses of 18 and 17 Studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(11):2794-802. doi:10.1161/ATVBAHA.112.248039.
113. Hutchinson MS, Grimnes G, Joakimsen RM. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):935-42. doi:10.1530/EJE-09-1041.
114. Tomson J, Emberson J, Hill M, et al. Vitamin D and risk of death from vascular and non-vascular causes in the Whitehall study and meta-analyses of 12,000 deaths. *Eur Heart J*. 2013;34(18):1365-74. doi:10.1093/eurheartj/ehs426.
115. Semba RD, Houston DK, Bandinelli S, et al. Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(2):203-209. doi:10.1038/ejcn.2009.140.
116. Pilz S, Dobnig H, Nijpels G, et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:666-672. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03548.x.
117. Pilz S, März W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3927-35. doi:10.1210/jc.2008-0784.
118. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(8):861-8. doi:10.1016/j.numecd.2014.02.015.
119. Amin A, Minaee S, Chitsazan M, Naderi N, Taghavi S, Ardeslari M. Can vitamin D supplementation improve the severity of congestive heart failure? *Congest Heart Fail*. 19(4):E22-8. doi:10.1111/chf.12026.
120. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007;115(7):846-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491.
121. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of

BIBLIOGRAFÍA

- randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1730-1737. doi:10.1001/archinte.167.16.1730.
122. Wang AY-M, Fang F, Chan J, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD--the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):175-86. doi:10.1681/ASN.2013010103.
123. Tamez H, Zoccali C, Packham D, et al. Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2012;164(6):902-9.e2. doi:10.1016/j.ahj.2012.09.018.
124. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):905-11. doi:10.2215/CJN.06510909.
125. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;Apr;83(4):754-759.
126. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(2):195-201. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.907899.
127. Bae S, Singh SS, Yu H, et al. Vitamin D signaling pathway plays an important role in the development of heart failure after myocardial infarction. *J Appl Physiol.* 2013;114(8):979-87. doi:10.1152/jappphysiol.01506.2012.
128. Mak RH. Insulin secretion in uremia: effect of parathyroid hormone and vitamin D metabolites. *Kidney Int Suppl.* 1989;27:S227-30.
129. Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, et al. Prospective Associations of Vitamin D Status With β -Cell Function, Insulin Sensitivity, and Glycemia: The Impact of Parathyroid Hormone Status. *Diabetes.* 2014;63(11):3868-79. doi:10.2337/db14-0489.
130. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2014;63(1):20-31. doi:10.1016/j.metabol.2013.08.016.
131. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynaek KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ. Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res.* 2003;26(1):27-33. doi:69761.
132. Hagström E, Michaëlsson K, Melhus H, et al. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(7):1567-73. doi:10.1161/ATVBAHA.113.303062.
133. Martín-Ventura JL, Ortego M, Esbrit P, Hernández-Presa MA, Ortega L, Egido J. Possible role of parathyroid hormone-related protein as a proinflammatory cytokine in atherosclerosis. *Stroke.* 2003;34(7):1783-9. doi:10.1161/01.STR.0000078371.00577.76.
134. Mazzocchi G, Aragona F, Malendowicz LK, et al. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2001;Vol. 280:209-213.
135. Brown JM, Vaidya A. Interactions between adrenal-regulatory and calcium-regulatory hormones in human health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(3):193-201. doi:10.1097/MED.0000000000000062.
136. Gruson D, Buglioni a, Burnett JC. PTH: Potential role in management of heart failure. *Clin Chim Acta.* 2014;433:290-6. doi:10.1016/j.cca.2014.03.029.
137. Cheng S-P, Liu C-L, Liu T-P, et al. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:709024. doi:10.1155/2014/709024.

BIBLIOGRAFÍA

138. Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, et al. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):493-8. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02363.x.
139. Angelini D, Carlini A, Giusti R, et al. Parathyroid hormone and T-cellular immunity in uremic patients in replacement dialytic therapy. *Artif Organs*. 1993;17(2):73-5.
140. Griveas I, Visvardis G, Papadopoulou D, et al. Cellular immunity and levels of parathyroid hormone in uremic patients receiving hemodialysis. *Ren Fail*. 2005;27(3):275-8.
141. Christensen MHE, Dankel SN, Nordbø Y, et al. Primary hyperparathyroidism influences the expression of inflammatory and metabolic genes in adipose tissue. *PLoS One*. 2011;6(6):e20481. doi:10.1371/journal.pone.0020481.
142. Bogin E, Massry SG, Harary I, Nephrology D. Effect of Parathyroid Hormone on rat heart cells. *J Clin Invest*. 1981;67(April):1215-1227.
143. Zhang S, Hu Y, Zhou L, et al. Correlations between serum intact parathyroid hormone (PTH) and N-terminal-probrain natriuretic peptide levels in elderly patients with chronic heart failure (CHF). *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(2):359-365. doi:10.1016/j.archger.2014.11.005.
144. Altay H, Zorlu A, Binici S, et al. Relation of serum parathyroid hormone level to severity of heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;109(2):252-6. doi:10.1016/j.amjcard.2011.08.039.
145. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009;119(21):2765-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733.
146. Costa AFP, Barufaldi F, Silveira MAD. Association of PTH and carotid thickness in patients with chronic kidney failure and secondary hyperparathyroidism. *J Bras Nefrol*. 2014;36(3):315-319. doi:10.5935/0101-2800.20140045.
147. Stompór T. Coronary artery calcification in chronic kidney disease: An update. *World J Cardiol*. 2014;6(4):115-29. doi:10.4330/wjc.v6.i4.115.
148. Van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J*. 2013;165(5):655-64. doi:10.1016/j.ahj.2013.02.014.
149. Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4625-34. doi:10.1210/jc.2010-0638.
150. Bansal N, Zelnick L, Robinson-Cohen C, et al. Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001278. doi:10.1161/JAHA.114.001278.
151. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):732-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001272.
152. Di Giuseppe R, Buijsse B, Hirche F, et al. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D3, and risk of heart failure: a prospective, case-cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):947-55. doi:10.1210/jc.2013-2963.
153. Cha H, Jeong HJ, Jang SP, et al. Parathyroid hormone accelerates decompensation following left ventricular hypertrophy. *Exp Mol Med*. 2010;42(1):61-8. doi:10.3858/emmm.2010.42.1.006.
154. Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Køber L, Jensen J-EB. Parathyroid hormone and vitamin D--markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(6):626-32. doi:10.1093/eurjhf/hfr016.

BIBLIOGRAFÍA

155. Gruson D, Lepoutre T, Ahn SA, et al. Comparison between intact and bioactive parathyroid hormone assays in patients with severe heart failure. *Clin Biochem.* 2013;46(4-5):391-4. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.12.002.
156. Sugimoto T, Tanigawa T, Onishi K, et al. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalisation for heart failure. *Heart.* 2009;95(5):395-8. doi:10.1136/hrt.2008.147652.
157. Van Ballegooijen AJ, Visser M, Snijder MB, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in relation to plasma B-type natriuretic peptide: the Hoorn Study. *Endocr Connect.* 2012;1(1):48-57. doi:10.1530/EC-12-0033.
158. Altay H, Zorlu A, Bilgi M. Usefulness of parathyroid hormone as a predictor of heart failure with preserved ejection fraction. *Biomarkers.* 2012;17(5):447-54. doi:10.3109/1354750X.2012.685182.
159. Sugimoto T, Dohi K, Onishi K, et al. Interrelationship between haemodynamic state and serum intact parathyroid hormone levels in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2013;99(2):111-5. doi:10.1136/heartjnl-2012-302779.
160. Octubre HU 12 de. *Manual de Diagnóstico Y Terapéutica Médica.* 6th ed. (AB Carlavilla, F.J. Castelbón, V.I. García, V. Gracia, C. Ibero, A. Lalueza, J.Llenas, J.Torres MY, ed.).
161. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8. doi:10.1038/sj.ki.5002009.
162. Torregrosa J-V, Bover J, Cannata Andía J, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia.* 2011;31 Suppl 1:3-32. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10816.
163. Zia AA, Komolafe BO, Moten M, et al. Supplemental vitamin D and calcium in the management of African Americans with heart failure having hypovitaminosis D. *Am J Med Sci.* 2011;341(2):113-8. doi:10.1097/MAJ.0b013e3182058864.
164. F. Villar, A. maiques, C. Brotons, J Torcal, A.Lorenzo, J. Vilaseca JRB. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria.* 2001;28(2, Noviembre).
165. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, et al. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1439-44. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.039.
166. Choi D-J, Han S, Jeon E-S, et al. Characteristics, outcomes and predictors of long-term mortality for patients hospitalized for acute heart failure: a report from the korean heart failure registry. *Korean Circ J.* 2011;41(7):363-71. doi:10.4070/kcj.2011.41.7.363.
167. Atienza F, Anguita M, Martínez-Alzamora N, et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive hospital discharge and outpatient heart failure management program. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(5):643-52. doi:10.1016/j.ejheart.2003.11.023.
168. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA.* 1999;281:1714-1717. doi:10.1001/jama.281.18.1714.
169. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
170. Lee DS, Vasan RS. Goals and guidelines for treating hypertension in a patient with heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2006;8:334-344. doi:10.1007/s11936-006-0054-2.
171. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011;32(2011):1769-1818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158.

BIBLIOGRAFÍA

172. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Port Cardiol.* 2013;32:e1-641-e61. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
173. González-García A, Montero Pérez-Barquero M, Formiga F, et al. ¿Se ha incrementado el uso de bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardiaca en medicina interna? Implicaciones pronósticas: registro RICA. *Rev Española Cardiol.* 2014;67(September 2011):196-202. doi:10.1016/j.recesp.2013.07.013.
174. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014;34:302-316. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464.
175. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):523-529.
176. Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, et al. Nutrición y recomendaciones dietéticas para personas mayores. Grupo de trabajo "Salud pública" de la Sociedad Española de Nutrición (SEN). *Nutr Hosp.* 2003;18:109-137.
177. García-Cantón C, Bosch E, Auyanet I, et al. 25 hydroxyvitamin D levels and cardiovascular risk in a cohort of patients with advanced chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2010;30:435-442. doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10288.
178. Ebeling PR. Vitamin D and bone health: Epidemiologic studies. *Bonekey Rep.* 2014;3(November 2013):511. doi:10.1038/bonekey.2014.6.
179. René BB, Eugenio AU, Manuel MG. El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. *Rev Med Chil.* 2010;138:1294-1301. doi:10.4067/S0034-98872010001100015.
180. Ivarsson KM, Clyne N, Almquist M, et al. Hyperparathyroidism and new onset diabetes after renal transplantation. *Transpl Proc.* 2014;46:145-150. doi:10.1016/j.transproceed.2013.07.076.
181. Kumar S, Davies M, Zakaria Y, et al. Improvement in glucose tolerance and beta-cell function in a patient with vitamin D deficiency during treatment with vitamin D. *Postgrad Med J.* 1994;70(824):440-3.
182. Persson LJP, Aanerud M, Hiemstra PS, et al. Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Longitudinal Outcomes in COPD. *PLoS One.* 2015;10:e0121622. doi:10.1371/journal.pone.0121622.
183. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;746-755. doi:10.3945/ajcn.113.082602.
184. Michos ED, Carson K, Schneider ALC, et al. Vitamin d and subclinical cerebrovascular disease: the atherosclerosis risk in communities brain magnetic resonance imaging study. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):863-871. doi:10.1001/jamaneurol.2014.755.
185. Mark Richards A. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardiaca: Aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(6):635-639. doi:10.1016/S0300-8932(10)70155-X.
186. Obineche EN, Saadi H, Benedict S, Pathan JY, Frampton CM, Nicholls MG. Interrelationships between B-type natriuretic peptides and vitamin D in patients on maintenance peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2008;28(April):617-621.
187. Nunes JPL. Troponin I, but not BNP, is associated with phosphorus, calcium and vitamin D in stable coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37:43-7. doi:10.1159/000343399.

BIBLIOGRAFÍA

188. Wetmore JB, Gadi R, Lee JH, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D deficiency with NT-pro BNP levels in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional analysis. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):542. doi:10.1186/1756-0500-4-542.
189. Patange AR, Valentini RP, Gothe MP, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated With Increased Left Ventricular Mass and Diastolic Dysfunction in Children With Chronic Kidney Disease. *Pediatr Cardiol*. 2012. doi:10.1007/s00246-012-0489-z.
190. Pekkanen MP, Ukkola O, Hedberg P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with major cardiovascular risk factors and cardiac structure and function in patients with coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015. doi:10.1016/j.numecd.2015.02.005.
191. Campos MS, Barrionuevo M, Alférez MJ, et al. Interactions among iron, calcium, phosphorus and magnesium in the nutritionally iron-deficient rat. *Exp Physiol*. 1998;83:771-781.
192. Grigorian-Shamagian L, Raviña FO, Assi EA, et al. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J*. 2008;156:1184-1190. doi:10.1016/j.ahj.2008.07.011.
193. Hagström E, Ingelsson E, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(11):1186-92. doi:10.1093/eurjhf/hfq134.
194. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):105-12.

10. CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN



Los directores JESÚS RECIO IGLESIAS, médico adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebrón, y TOMÁS FERNÁNDEZ DE SEVILLA , jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebrón;

INFORMAN

Que la Tesis Doctoral titulada PREVALENCIA DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA ESTABLE, presentada por Gemma Donaire Sansó y dirigida por nosotros, cumple las exigencias metodológicas y científicas para ser presentada al tribunal legalmente constituido.

Dr. J. Recio Iglesias

Prof. T. Fernández de Sevilla

Barcelona, Noviembre 2015

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

11. SUMARIO DE ABREVIATURAS

SUMARIO DE ABREVIATURAS

25(OH)D: calcidiol o 25-hidroxivitamina D
1,25(OH)2D: Calcitriol o 1,25-dihidroxivitamina D
ACxFA: Arritmia cardíaca por fibrilación auricular
AI: Aurícula izquierda
ANG: Angiotensinógeno
ANP: Péptido natriurético atrial
AP: Atención Primaria
ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II
AsRVD: Activadores selectivos del receptor de vitamina D
ATP: Adenosin trifosfato
BCC: Bloqueadores de los canales del calcio
BNP: Brain natriuretic peptide
BRIHH: Bloqueo de rama izquierda de Haz de His
Ca: Calcio
CaBP-9k: calbindina
cAMP: Adenosín monofosfato cíclico
CI: Cardiopatía isquémica
CRE: C-AMP response element
CV: Cardiovascular
DAI: Desfibrilador automático implantable
DBP: Vitamin D binding protein
DM: Diabetes mellitus
DLP: Dislipemia
ECA: Enzima convertidor de angiotensina
ECG: Electrocardiograma
eGFR: Filtrado glomerular
ERC: Enfermedad renal crónica
EPOC: Endermedad pulmonar obstructiva crónica
FC: Frecuencia cardíaca
FE: Fracción de eyección
FEP: Fracción de eyección preservada
FGF23: (Fibroblast Grow Factor) Factor de crecimiento fibroblástico.
HDL: Lipoproteína de alta densidad
HTA: Hipertensión arterial
HPT: Hiperparatiroidismo
HVI: Hipertrofia ventrículo izquierdo

SUMARIO DE ABREVIATURAS

IAM: Infarto agudo de miocardio
IC: Insuficiencia cardíaca
IECA: Inhibidor enzima convertidora de angiotensina
IL: Interleukina
IMC: Índice de masa corporal
IR: Insuficiencia renal
LDL: Lipoproteína de baja densidad
M: Mortalidad
MCD: Miocardiopatía dilatada
Mg: Magnesio
MMP: Metaloproteinasas
NF κ B: factor nuclear kappa- β
NT-proBNP: N-terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA: New York Heart Association
OPG: Osteoprotegerina
OPN: Osteopontina
P: Fósforo
PAI-1: Inhibidor activador del plásminógeno 1
PCR: Proteína C reactiva
PMCA1b: Bomba de membrana de calcio plasmático ATPasa dependiente isoforma 1b.
PTH: Parathormona
PTHr-1: Receptor PTH tipo 1
PTHr-2: Receptor PTH tipo 2
PTHr-3: Receptor PTH tipo 3
PTHrP: PTH-related peptide
pPTH: Hiperparatiroidismo primario
sPTH: Hiperparatiroidismo secundario
RANKL: Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B
RCT: Terapia de resincronización cardíaca
RXR: Retinoid-X-receptor (receptor de ácido retinoico)
S: Supervivencia
sHPT: Hiperparatiroidismo secundario
SNC: Sistema nervioso central
SRA: Sistema Renina-Angiotensina-aldosterona
TIMP: Tissue inhibitors of metalloproteinases (Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas)
TG: Triglicéridos

SUMARIO DE ABREVIATURAS

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

TnT: Troponina T

TPRV6: Transient receptor potential vanilloid 6 (receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 6)

TSH: Tirotropina

VDR: Receptor vitamina D

VI: Ventrículo izquierdo

12. SUMARIO DE FIGURAS Y TABLAS

SUMARIO DE FIGURAS Y TABLAS

SUMARIO DE FIGURAS Y TABLAS

- Figura 1. Prevalencia de insuficiencia cardíaca.
- Figura 2. Mecanismo de absorción del calcio.
- Figura 3. Metabolismo de la vitamina D.
- Figura 4. Mecanismo de acción del receptor de la vitamina D (VDR).
- Figura 5. Estructura del VDR.
- Figura 6. Inhibición de la transcripción de renina por el VDR.
- Figura 7. Acciones potenciales del hiperparatiroidismo secundario que empeoran curso de la insuficiencia cardíaca.
- Figura 8. Cronograma.
- Figura 9. Selección de pacientes.
- Figura 10. Distribución etaria.
- Figura 11. Histograma según edad.
- Figura 12. Distribución de los pacientes según el grado de insuficiencia renal.
- Figura 13. Distribución del hiperparatiroidismo en pacientes diabéticos y no diabéticos.
- Figura 14. Distribución de hiperparatiroidismo en función de la dosis de diuréticos administrada.
- Figura 15. Gráfico de dispersión entre logaritmos Vitamina D y PTH.
- Figura 16. Valores de vitamina D según cuartiles de PTH.
- Figura 17. Valores del calcio, fósforo y vitamina D según cuartiles de PTH.
- Figura 18. Valores de PTH, calcio y vitamina D según grupos de edad.
- Figura 19. Valores de PTH, calcio y vitamina D según eGFR.
- Figura 20. Algoritmo terapéutico del hiperparatiroidismo en pacientes con insuficiencia renal.
- Figura 21. Gráfica de las causas de muerte en porcentajes.
- Figura 22. Gráfica de las causas de ingreso en porcentajes.
- Figura 23. Gráfica de las causas de visita a urgencias en porcentajes.
- Figura 24. Curvas de supervivencia, pacientes libres de ingresos por IC y libres de eventos al año de seguimiento.

SUMARIO DE FIGURAS Y TABLAS

- Tabla 1. Características de los pacientes con IC en los estudios ambulatorios más relevantes.
- Tabla 2. Resumen principales estudios sobre mortalidad en IC.
- Tabla 3. Características de los principales iones.
- Tabla 4. Estatus de la vitamina D en España y otros países.
- Tabla 5. Principales estudios poblacionales sobre vitamina D, eventos cardiovasculares y mortalidad.
- Tabla 6. Estudios relacionados con el tratamiento con suplementos vitamínicos.
- Tabla 7. Niveles de PTH recomendados según el estadio de la insuficiencia renal.
- Tabla 8. Valores recomendados de los distintos minerales con independencia del valor del eGFR.
- Tabla 9. Clasificación farmacológica según la dosis.
- Tabla 10. Variables de laboratorio y sus unidades.
- Tabla 11. Datos demográficos, comorbilidades y electrocardiográficos.
- Tabla 12. Estudio del tratamiento farmacológico.
- Tabla 13. Frecuencias según la etiología de la IC.
- Tabla 14. Estudio de la clase funcional.
- Tabla 15. Resultados analíticos.
- Tabla 16. Resultados del estudio ecocardiográfico.
- Tabla 17. Frecuencias según edad y género.
- Tabla 18. Estudio de las comorbilidades.
- Tabla 19. Estudio ecocardiográfico.
- Tabla 20. Estudio del tratamiento farmacológico.
- Tabla 21. Estudio de la etiología de la IC.
- Tabla 22. Estudio de la clase funcional.
- Tabla 23. Resultados analíticos.
- Tabla 24. Estudio ecocardiográfico.
- Tabla 25. Distribución de la vitamina D y PTH según cuartiles.
- Tabla 26. Estudio demográfico, de las comorbilidades y datos electrocardiográficos según cuartiles de PTH.
- Tabla 27. Resultados del estudio ecocardiográfico.
- Tabla 28. Estudio del tratamiento farmacológico administrado según cuartiles de PTH.
- Tabla 29. Estudio de la etiología de la IC según cuartiles de PTH.
- Tabla 30. Estudio de la clase funcional según cuartiles de PTH.
- Tabla 31. Resultados analíticos según cuartiles de PTH.
- Tabla 32. Estudio ecocardiográfico según cuartiles de PTH.
- Tabla 33. Estudio de variables demográficas y comorbilidades según cuartiles de vitamina D.
- Tabla 34. Estudio electrocardiográfico según cuartiles de vitamina D.

SUMARIO DE FIGURAS Y TABLAS

- Tabla 35. Estudio del tratamiento farmacológico según cuartiles de vitamina D.
- Tabla 36. Estudio etiológico de la IC.
- Tabla 37. Estudio de la clase funcional.
- Tabla 38. Resultados analíticos.
- Tabla 39. Estudio ecocardiográfico según cuartiles vitamina D.
- Tabla 40. Estudio de sujetos candidatos a tratamiento.
- Tabla 41. Mortalidad al año de seguimiento.
- Tabla 41. Mortalidad según valores de PTH.
- Tabla 42. Mortalidad según cuartiles de PTH.
- Tabla 43. Mortalidad según cuartiles de vitamina D.
- Tabla 44. Estudio de ingresos y visitas a urgencias al año de seguimiento.
- Tabla 45. Estudio del número de ingresos según los valores de PTH.
- Tabla 46. Estudio del número de ingresos según cuartiles de PTH.
- Tabla 47. Estudio del número de ingresos según cuartiles de vitamina D.
- Tabla 48. Estudio del número de visitas a urgencias según la existencia de hiperparatiroidismo.
- Tabla 49. Estudio del número de visitas a urgencias según cuartiles de PTH.
- Tabla 50. Estudio del número de visitas a urgencias según cuartiles de vitamina D.
- Tabla 51. Estudio de pacientes libres de eventos.
- Tabla 52. Estudio de pacientes libres de eventos. Según valores de PTH.
- Tabla 53. Estudio de pacientes libres de eventos según cuartiles de PTH.
- Tabla 54. Estudio de pacientes libres de eventos según cuartiles de vitamina D.
- Tabla 55. Análisis de regresión logística lineal.
- Tabla 56. Tabla comparativa entre los estudios españoles más relevantes de carácter ambulatorio.