

## **Proyecto de investigación. Juan Sánchez Lucas**

“Niveles de vitamina D y minerales (P, Mg y Ca) en los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca: comparación entre fracción de eyección preservada y reducida. Valor diagnóstico y pronóstico”.



## Resumen.

**Contexto:** el déficit de vitamina D es una patología prevalente en pacientes con insuficiencia cardiaca. Se ha sugerido que tanto el déficit de vitamina D como las alteraciones en niveles de otros minerales (P, Ca, Mg) y paratohormona influyen en la evolución natural de los pacientes con insuficiencia cardiaca tanto con función sistólica preservada como deprimida.

**Objetivos:** establecer la prevalencia del déficit de vitamina D y otros trastornos minerales (fósforo, magnesio, calcio) en pacientes con insuficiencia cardiaca, su valor diagnóstico y pronóstico.

**Metodología:** se realiza un estudio observacional de cohortes prospectivas en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca (con función sistólica deprimida y preservada) en fase estable al menos 3 meses. Se evaluará la evolución clínica (hospitalizaciones, niveles séricos de vitamina D, minerales y proBNP entre otros) periódicamente en una consulta externa de Medicina Interna y en las agudizaciones que requieran ingreso, con un tiempo de seguimiento mínimo de 12 meses en el hospital Morales Meseguer de Murcia (España).

**Palabras clave:** vitamina D, colecalciferol, insuficiencia cardiaca, fracción de eyección, función sistólica, mortalidad, PTH.

## Abstract

**Context:** *altered vitamin D is a prevalent disease in heart disease population. Hypovitaminosis D has been related with the prognosis of the disease.*

**Objectives:** *the present study tries to investigate the prevalence of vitamin D deficiency in patients with heart failure (with preserved ejection fraction and low systolic function) and their relationship with the evolution of disease. Also the other ionic disorders (magnesium, calcium, phosphorus) and the hormones (PTH) will be measured.*

**Methods:** *observational prospective study in a cohort of heart failure patients in a single center. We will measure the levels of vitamin D and analyze the prevalence of vitamin D deficiency in a cohort of patients with heart failure, with preserved ejection fraction and low ejection fraction in a stable phase in the last 3 months. We will follow the evolution periodically (number of hospitalizations, serum levels of vitamin D, bone minerals and Nt-ProBNP) in an ambulatory visit of Internal Medicine with a follow up of 12 months until death or 2019.*

**Keywords:** *vitamin D, calcium, heart failure, ejection fraction, preserved ejection fraction, mortality, phosphorus, magnesium.*

## ÍNDICE

1. Introducción.....	5
1.1 Déficit de vitamina D y alteraciones en la paratohormona.....	5
1.2 Alteraciones en niveles iónicos y minerales. ....	6
2. Estado actual del problema y justificación. ....	7
3. Hipótesis. ....	7
4. Objetivos.....	8
4.1 Objetivos principales. ....	8
4.2 Objetivos secundarios ....	8
5. Ámbito del estudio. ....	9
6. Descripción de estudio. ....	9
6.1 Definiciones.....	9
7. Variables del estudio. ....	9
7.1 Variables descriptivas del estudio.....	9
7.2 Variables resultado.....	10
8. Recogida de Datos ....	10
9. Selección de sujetos. ....	11
9.1 Criterios de inclusión ....	11
9.2. Criterios de exclusión. ....	12
9.3 Criterios diagnósticos de la patología a estudio. ....	12
9.4 Tamaño muestra y forma de cálculo. ....	13
10. Cronograma ....	13
11. Aspectos éticos ....	14
11.1 Recomendaciones éticas ....	14
11.2 Comité de ensayos clínicos ....	14
11.3 Confidencialidad de los datos ....	15
11.4 Clasificación de la AEMS ....	15
12. Recursos necesarios ....	15
13. Consideraciones prácticas ....	15
14. Responsabilidad de los investigadores ....	16
15. Análisis estadístico ....	17
16. Aplicabilidad y utilidad de los resultados ....	18
17. Bibliografía ....	22

Anexo I Variables .....	19
Anexo II Hoja de recogida de datos .....	20



## 1. Introducción

La insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica es una patología compleja y prevalente considerada como sistémica y de carácter crónico. Se ha avanzado mucho en el tratamiento en los últimos años pero su pronóstico sigue siendo grave con gran morbimortalidad asociada, por lo que cada vez más se intentan identificar factores pronósticos susceptibles de ser modificados con el fin de mejorar la historia de la enfermedad. Uno de ellos es la deficiencia de vitamina D, una vitamina liposoluble con numerosas funciones, actuando a nivel de hormona esteroidea, envuelta en la hemostasia ósea y mineral, e incluso con funciones en el sistema cardiovascular(1–4).

### 1.1 Déficit de vitamina D y alteraciones en la paratohormona.

De esta forma la deficiencia de vitamina D se ha asociado a presencia de hipertensión, enfermedad coronaria arterial y cardiopatía isquémica así como enfermedad cerebrovascular. Además se ha descrito su intervención en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida, con distintas funciones, como son la participación en la regulación del sistema renina angiotensina, el efecto antiangiogénico y antiinflamatorio de procesos crónicos y la modulación de la sensibilidad y secreción de insulina (3–7).

Se ha estimado que cerca de 1 billón de personas padecen déficit de vitamina D en algún grado, siendo una patología probablemente infradiagnosticada a pesar de que su prevalencia en la población anciana sobrepasa el 75% en numerosos estudios (8). Los factores de riesgo para el déficit de vitamina D son la falta de exposición solar, los fenotipos de piel oscura, la lactancia materna, la edad, la enfermedad inflamatoria intestinal, las patologías relacionadas con la malabsorción, la obesidad y el sedentarismo. Algunos de estos factores como los dos últimos también incrementan el riesgo cardiovascular de forma independiente.

El déficit de vitamina D también tiene otras consecuencias indirectas e influencias sobre el metabolismo. De esta forma provoca alteraciones iónicas como hipocalcemia, hipofosforemia y aumento de la paratohormona (PTH) que condicionan a su vez otras alteraciones cardiovasculares y empeoramiento del pronóstico y la evolución de la enfermedad(9).

Los niveles de PTH están relacionados de forma inversa con la vitamina D, pero se ha relacionado de forma independiente con el riesgo cardiovascular y la incidencia de disfunción cardiaca, si bien no con la mortalidad por cualquier causa ni la cardiopatía isquémica de forma

significativa. Normalmente la PTH es consecuencia de otras alteraciones y patologías crónicas como la enfermedad renal crónica y el hiperparatiroidismo primario o el uso de diuréticos. En estas situaciones también se ha asociado de forma independiente al aumento del riesgo cardiovascular con hasta aumento del 30% de alteraciones en la función cardíaca. Sin embargo cuando se analiza de forma continua no se establece una clara influencia sobre la mortalidad ni los eventos cardiovasculares(10,11).

## **1.2 Alteraciones en niveles iónicos y minerales.**

Otras alteraciones iónicas se han asociado y/o estudiado con respecto a la insuficiencia cardíaca. Magnesio, fósforo y calcio son minerales que se asocian al metabolismo óseo y mineral y se han estudiado en relación a la enfermedad renal crónica. Sin embargo, también se han asociado al riesgo cardiovascular.

El magnesio se ha relacionado con el riesgo cardiovascular por diferentes mecanismos fisiopatológicos pero su influencia sobre la enfermedad y disfunción sistólica no está del todo aclarada. Niveles bajos se han asociado con alteración del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, hipertensión arterial, inflamación crónica, alteración del tono vasomotor y a nivel electrocardiográfico. También se ha asociado a un retraso en la progresión de la arterioesclerosis. Sin embargo su asociación con la mortalidad global en pacientes con insuficiencia cardíaca está discutida (12–14), (por la existencia de estudios que no han revelado asociación significativa con la mortalidad global ni con los eventos cardiovasculares), si bien sí existen estudios que relacionan niveles elevados de magnesio sérico tanto con aumento de la mortalidad global en pacientes ancianos con disfunción (15) y niveles normales o en el límite alto de la mortalidad con disminución significativa del riesgo y la incidencia en pacientes ancianos de disfunción sistólica por mecanismos reductores de inflamación y sobre la contractilidad miocárdica. Por ello se ha sugerido que las alteraciones en los niveles del magnesio pueden suponer un factor de riesgo modificable de insuficiencia cardíaca mediante su suplementaciones(16,17). Sin embargo no existen suficientes estudios en la literatura que confirmen este hecho(10).

Los niveles elevados de fósforo se han asociado también con un aumento de hasta el 40% de desarrollar disfunción sistólica y del riesgo cardiovascular general (18–21) como en la enfermedad renal crónica (22). Sus mecanismos están por dilucidar pero se ha asociado el aumento del riesgo de disfunción cardíaca con la actividad del factor de crecimiento fibroblástico como un marcador de la homeostasis del fósforo (23,24).

El calcio sérico se ha asociado de forma directa con la incidencia de insuficiencia cardiaca global, sobre todo a medio y corto plazo. Su rol en el riesgo cardiovascular está todavía bajo intenso escrutinio, dando lugar a resultados controvertidos y conflictivos en los distintos estudios y análisis posteriores (25–27). Incluso se ha asociado su ingesta con aumento del riesgo de infarto de miocardio. Se ha asociado que la ingesta de calcio provoca elevaciones transitorias de sus niveles durante horas siguientes promoviendo la calcificación vascular e induciendo un estado de procoagulación (28,29). Si bien se ha asociado con aumento del riesgo cardiovascular y del infarto de miocardio, la mayoría de estudios no han mostrado mayor incidencia de insuficiencia cardiaca ni repercusión clínica independiente en la evolución de la misma (20,30).

## **2. Estado actual del problema y justificación.**

La asociación del déficit de vitamina D con el diagnóstico y el pronóstico de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida es un tema controvertido que está actualmente en boga y en discusión a la luz de los resultados obtenidos hasta ahora que resultan contradictorios. Si bien algunos estudios cruzados muestran una clara asociación entre el déficit de 25 OH vitamina D y la disfunción sistólica (9,31–33) la influencia no se ha evidenciado como factor de mal pronóstico independiente de forma concluyente, aunque se sabe que contribuye a otras alteraciones metabólicas e iónicas que conducen a un peor pronóstico de la enfermedad sobre todo por la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como son hipertensión, diabetes y eventos cardiovasculares. Además, con el fin de evaluar la influencia que tendría la corrección del déficit de vitamina D se han realizado algunos estudios que evalúan la suplementación de vitamina D con mejoría de la función cardiaca sin demostrarse efecto beneficioso sobre la evolución global de la enfermedad (9).

## **3. Hipótesis.**

La hipótesis del estudio es que el déficit de vitamina D se asocia a mayor prevalencia de disfunción sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca, relacionándose de forma directamente proporcional a la disfunción sistólica en términos de fracción de eyección y a la presencia de factores de mal pronósticos conocidos (como son la hipoalbuminemia e hiponatremia), de forma independiente, con la consecuencia de una mayor mortalidad y eventos cardiovasculares. De esta forma, según el estudio, también se asocian el déficit de magnesio, fósforo y calcio con peor pronóstico y mayor mortalidad tanto global como por eventos cardiovasculares.

### **Hipotesis:**

H<sub>0</sub> El déficit de vitamina D influye negativamente en la evolución de los pacientes con IC

H<sub>1</sub> El déficit de vitamina D no influye negativamente en la evolución de los pacientes con IC

## **4. Objetivos.**

### **4.1 Objetivos principales.**

El objetivo principal es analizar si el déficit de vitamina D y de otros minerales se asocian a la presencia de disfunción sistólica en los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca.

### **4.2 Objetivos secundarios.**

1. Calcular la prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada o reducida.
2. Analizar si existen diferencias entre los niveles de vitamina D y otros minerales (magnesio, fósforo y calcio) en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y preservada.
3. Determinar la relación entre los niveles de Vitamina D y el resto de minerales con los niveles de Nt-ProBNP, hiponatremia e hipoalbuminemia
4. Determinar la curva de supervivencia de los pacientes según los niveles de vitamina D y de minerales.
5. Establecer la relación entre el déficit de vitamina D, hipofosforemia, hipomagnesemia e hipocalcemia con la aparición de eventos cardiovasculares, mortalidad global y mortalidad cardiovascular en nuestra muestra.

## 5. **Ámbito del estudio.**

Servicio de Medicina Interna del hospital universitario José M<sup>a</sup> Morales Meseguer de Murcia. El tiempo de ejecución se realizará desde el inicio del estudio (Junio de 2019) durante un periodo de tiempo hasta completar el tamaño muestral necesario, sumando un seguimiento de 12 meses y 3 meses adicionales para el análisis del documento final.

## 6. **Descripción del estudio.**

Estudio observacional analítico prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca (con fracción de eyección disminuida y preservada).

### 6.1 **Definiciones.**

Para establecer la presencia o no de variables tanto independientes como descriptivas en la población estudiada se establecen las siguientes definiciones:

- Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida: paciente ingresado con fracción de eyección demostrada por ecocardiografía menor del 50% método bidimensional de Simpson.
- Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada: paciente ingresado diagnosticado con signos de congestión sistémica: edemas en miembros inferiores, insuficiencia respiratoria clínica y/o gasométrica y signos congestivos en radiografía de tórax, con fracción de eyección mayor de 50% en ecocardiografía y/o niveles de NT-proBNP mayores a 400 mg/dl.
- Déficit de vitamina D: pacientes con niveles de vitamina D menor a 50 nanogramos/decilitro.
  - Déficit <20 ng/dl.
  - Insuficiencia 20-50 ng/dl.
- Hiponatremia: niveles de sodio menores a 135 mEq/dl.
- Hipomagnesemia: niveles de magnesio séricos menor a 1.8 mEq/dl
- Hipofosfatemia: niveles menores a 2.5 mEq/dl.
- Hipocalcemia: niveles menores de 8.5 mEq/dl corregidos con niveles de albumina sérica.
- Hipoalbuminemia: menos de 3.5 g/dl.
- Niveles elevados de Nt-ProBNP: niveles mayores a 500 mg/dl como punto de corte.
- Evento cardiovascular: la presencia de síndrome coronario agudo en sus tres formas, ictus isquémico establecido o transitorio, isquemia arterial periférica aguda.

## 7. **Variables del estudio.**

### 7.1 Variables descriptivas del estudio.

- Variables demográficas: edad (en años-variable cuantitativa), sexo (masculino o femenino (variable cualitativa).
- Niveles de vitamina D (expresados en nanogramos por decilitro- variable cuantitativa continua)
- Niveles de Nt-ProBNP, albúmina, creatinina, sodio, potasio, hemoglobina, proteínas totales, paratohormona, filtrado glomerular, fósforo, magnesio y calcio (expresados en las unidades correspondientes - variables cuantitativas continuas).
- Número de Ingresos previos por insuficiencia cardiaca (en número absoluto-cuantitativa)
- Fracción eyección (preservada o reducida).
- Comorbilidades: presencia o no de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, miocardiopatía dilatada, arteriopatía periférica y hepatopatía.

### **Variables independientes**

- Déficit de vitamina D (déficit <20 ng/dl, insuficiencia 20-50 ng/dl, sin déficit > 50 ng/ml).

### **7.2 Variables Resultado.**

- Fracción eyección (expresada en porcentaje-variable cuantitativa continua)
- Muerte cardiovascular (si o no- cualitativa dicotómica).
- Muerte en los 6 y 12 meses de seguimiento (si o no-cualitativa dicotómica)
- Ictus (si o no-cualitativa dicotómica).
- Síndrome coronario agudo (si o no, cualitativa dicotómica)
- Isquemia arterial aguda (si o no, cualitativa dicotómica).
- Evento cardiovascular (ictus, síndrome coronario o isquemia arterial aguda- cualitativa ordinal)

## **8. Recogida de Datos**

La recogida de datos se efectuará en consulta externa en las visitas continuadas mediante el formulario de recogida de variables y en el caso de la presencia de ingresos por agudización o eventos cardiovasculares mediante los investigadores principales en el plazo establecido.

## 9. Selección de sujetos

La población de estudio son los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca con criterios clínicos, analíticos o mediante pruebas de imagen con fracción de eyección preservada o reducida, mayores de 65 años, en los que se haya realizado una ecocardiografía de control en los 3 meses posteriores y que permanezcan con estabilidad clínica (sin nuevos reingresos por descompensación cardiaca), en los que se haya descartado o no estén diagnosticados de patología endocrinológica, renal que justifique alteraciones endocrinometabólicas que sean motivo del estudio.

Se realizará un seguimiento prospectivo de los pacientes ingresados desde Junio de 2019 en colaboración con el Servicio de Documentación clínica, con búsqueda diaria o semanal código CIE-9 de insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica.

En el caso de que un mismo paciente ingrese durante varias ocasiones se tendrá en cuenta cada ingreso y se recopilarán los datos del mismo.

### 9.1 Criterios de inclusión.

**Pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca de cualquier etiología estable durante al menos 3 meses en consulta externa, realizando seguimiento posterior de 12 meses y evaluando la hospitalización posterior** durante el año 2019-2020 en unidad de Medicina Interna de un hospital de segundo nivel : por insuficiencia cardiaca. Se realizará midiendo niveles de vitamina D, fosforo, magnesio y calcio en pacientes diagnosticados de un episodio de insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica o no y que hayan sido ingresados en el Hospital Morales Meseguer de Murcia en la sección de Medicina Interna o secciones adjuntas; que persistan con estabilidad clínica al menos 3 meses después del mismo y con análisis de los parámetros en estudio en consulta externa

Criterios de inclusión:

- Mayores de 65 años.
- Fracción de eyección reducida con FEVI <50%.
- o Insuficiencia cardiaca (al menos 1 episodios anterior) con fracción de eyección preservada.
- Tratamiento de control óptimo (betabloqueantes, ARAII o IECAs, estatinas)
- Estabilidad clínica en el momento inclusión durante al menos 3 meses.

## 9.2 Criterios de exclusión.

- Menores 65 años.
- Tratamiento médico no optimizado por intolerancia o contraindicación.
- Evento cardiovascular adverso o inestabilidad clínica en los 3 meses anteriores.
- o Déficit de vitamina D por causa endocrinológica o digestiva (trastorno tiroideo, trastorno tracto digestivo, tumores neuroendocrinos o síndromes para neoplásicos).
- Fractura osteoporótica previa.
- Enfermedad renal crónica.
- Tratamiento previo con vitamina D.
- Osteoporosis u osteopenia diagnosticados mediante densitometría.
- o Falta de colaboración por incapacidad física, cognitiva o social por parte del paciente y sus familiares.

## 9.3 Criterios diagnósticos de la patología a estudio.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida: ecocardiografía con FEVI menor del 50% por método biplanar de Simpson.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada: signos clínicos o radiográficos de congestión sistémica, insuficiencia respiratoria de origen cardiaco con Nt-proBNP elevado y habiéndose descartado enfermedad infecciosa respiratoria.

Déficit de vitamina D: niveles menores de 50 nanogramos por decilitro en ausencia de otra patología que lo justifique.

Hipofosfatemia: niveles menores de 2,5 mEq/dl en ausencia de otra patología renal o endocrinológica que lo justifique.

Hipocalcemia: niveles de calcio sérico corregidos por niveles de albúmina menores a 8.5 mEq/dl en ausencia de otra patología renal o endocrinológica que lo justifique.

Hipomagnesemia: niveles de magnesio sérico menores a 1.8 mEq/dl en ausencia de fármacos o patología renal/metabólica que lo justifique.

#### **9.4 Tamaño muestral y forma de cálculo.**

Para el cálculo del tamaño muestral de los objetivos principales tendremos en cuenta las siguientes consideraciones:

- Nivel de confianza del 95%.
- Potencia estadística de la prueba del 80%.
- Prevalencia de déficit de vitamina D en nuestra población de pacientes ingresada por insuficiencia cardiaca de 75%, con una mortalidad media del 12% durante la hospitalización.
- Relación expuestos y no expuestos del 1:1.
- Odds ratio mínima a detectar d 1,5.

Tamaño muestral n=160 pacientes en total con dos grupos de 80 pacientes, asumiendo pérdidas del 12% con el programa EpiDAT.

#### **10. Cronograma.**

Junio de 2019: solicitud permiso necesario por parte del investigador principal al Comité de Ética del hospital correspondiente y a la Gerencia del Servicio Murciano de Salud.

Junio 2019: búsqueda de pacientes en documentación clínica ingresados con diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

Julio 2019- Diciembre 2019: se seleccionará una muestra incluyéndose una cohorte de pacientes que cumplan los criterios de inclusión según su fecha de cita en consulta externa o reingreso, hasta que se cumpla el tamaño muestral establecido.

Diciembre 2019- Julio 2020: se realizará control cada 2 meses analítico y de ecocardiografía con los parámetros establecidos con la posterior recogida de datos por el formulario establecido.

Diciembre 2019- Julio 2020: se realizará un registro de eventos con nueva medición de los parámetros establecidos por el estudio.

Julio 2020: análisis estadístico mediante el programa SPSS.

Julio- Septiembre 2020: revisión de los datos y redacción definitiva así como difusión de resultados.

## **11. Aspectos éticos.**

Este proyecto de investigación se realizará sobre seres humanos comprometiéndose a respetar los principios éticos establecidos en la Declaración internacional de Helsinki, en el convenio del Consejo De Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina y en la declaración de la UNESCO sobre derechos humanos. Así mismo, se compromete a cumplir con la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal, según lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, Ley 41/2002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica y Ley 14/2007 de Investigación biomédica.

Deberá además ser aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Morales Meseguer (Area sanitaria VI de la Región de Murcia).

### **11.1 Recomendaciones éticas.**

Se trata de un estudio de cohortes en el que no se somete al paciente a exploraciones ni pruebas complementarias adicionales, más allá de las derivadas de su enfermedad, sin realizar ninguna intervención terapéutica y respetando la integridad física, psíquica y confidencialidad de cada paciente.

## **11.2 Comité de ensayos clínicos.**

De acuerdo con el comité de ensayos clínicos del hospital y según las características del estudio, se solicitará previamente la valoración y aprobación del estudio respetando los criterios éticos y de confidencialidad requeridos tras la emisión del informe del proyecto de investigación.

## **11.3 Confidencialidad de los datos.**

Se solicitará el consentimiento informado de inclusión en el estudio, de acceso a la historia clínica y para la extracción de muestras y/o realización de pruebas complementarias.

## **11.4 Clasificación de la AEMS.**

Se trata de un estudio observacional en el que a pesar de tener como objetivo identificar factores de mal pronóstico, no se realiza una intervención terapéutica farmacológica fuera de lo común por lo que no está clasificado en ningún tipo de estudio observacional postautorización (EPA).

## **12. Recursos necesarios.**

Como recursos para realización del estudio se necesitan la presencia de un investigador principal, un bioestadístico, un cardiólogo experto en ecocardiografía, un investigador independiente, y los derivados de las extracciones analíticas seriadas, los formularios de entrevista clínica y recogida de datos. Todo ello se realizará sin financiación adicional ni soporte económico por ninguna entidad pública ni privada. Los investigadores compatibilizarán su trabajo clínico habitual con la realización del estudio sin otro tipo de recursos económicos adicionales.

## **13. Consideraciones prácticas.**

Dentro de las características propias del diseño, es relevante hacer mención de algunos aspectos fundamentales: uno de ellos se refiere a la selección de las cohortes. Estas, se han de seleccionar con base en la presencia o ausencia de exposición a un factor presumiblemente de riesgo para el desarrollo de una enfermedad o eventos que indiquen una peor evolución, como son en este caso los ingresos hospitalarios o los eventos cardiovasculares.

La población expuesta se selecciona a partir de la población general de hospitalización, cuyo seguimiento se realiza en la consulta externa de Medicina Interna. La población no expuesta la formarían aquellos con normalidad en los niveles de vitamina D, y debe ser similar al grupo expuesto en todos los factores posibles relacionados al resultado excepto en el factor de exposición a evaluar; por lo tanto, la recolección de información debe ser comparable a la del grupo con déficit o insuficiencia de niveles de vitamina D.

Otro aspecto tiene que ver con la definición de déficit de vitamina D y del resto de minerales así como la aparición de eventos cardiovasculares. Una vez definidos estos parámetros como exposición todos los sujetos potenciales deben estar libres de la enfermedad, permaneciendo durante un periodo de tiempo al menos (establecido como 3 meses) libres de enfermedad. Todos los sujetos elegibles deberán ser seguidos por un periodo de tiempo predeterminado para evaluar la ocurrencia de la enfermedad o evento. También debemos considerar que pueden ocurrir cambios en los niveles de vitamina D, minerales y cambios en los hábitos de vida durante el seguimiento, tras el ingreso e inclusión en el estudio puede haber un sesgo de selección. Además pueden existir sesgos de clasificación por malos diagnósticos de los pacientes por errores o imprecisiones del facultativo.

Las fuentes de información serán de tipo directo mediante entrevistas clínicas continuadas en consulta externa y en las agudizaciones, la exploración y examen clínico, pruebas de laboratorio y ecocardiografía. También obtendremos de esta forma la información de los resultados, que dependerán de seguimiento estrecho de las cohortes desde su inclusión hasta el final del seguimiento con un porcentaje de pérdida que debería ser menor del 20%. Aunque se establece que la duración del seguimiento es de 1 año, se podrían ampliar según los resultados obtenidos y el periodo de latencia hasta la aparición de eventos cardiovasculares en estos pacientes.

#### **14. Responsabilidad de los investigadores.**

Los investigadores se comprometen a respetar los principios éticos universales y la conformidad de las normas del centro donde se realice. Además el investigador principal tiene la responsabilidad de comprobar la veracidad de los datos recogidos y de los recursos comprometidos, con especial atención a la correcta recogida de datos y custodia de los mismos.

Deberá ser conveniente que el investigador principal en colaboración con el resto de investigadores, elabore un plan de comunicación y publicación de los posibles resultados de la investigación.

Además, el investigador debe asegurarse de que cada participante dé su **consentimiento informado** antes de ser admitido al estudio y de la correcta composición del consentimiento.

Se deberá respetar y asegurar la confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio.

## **15. Análisis estadístico.**

El análisis estadístico se llevará a cabo mediante el paquete estadístico SPSS Statistics versión 20.

En primer lugar se realizará un **análisis descriptivo** de las variables. Si esta es cualitativa se calcularán proporciones e incidencias. Si la variable es cuantitativa, medidas de tendencia central (media, moda y mediana) y medidas de dispersión (varianzas, desviación típica y estándar).

Se analizará la distribución de las variables: si presentan una distribución normal se utilizarán pruebas paramétricas, en cambio, si presentan distribución anormal se utilizarán pruebas no paramétricas según los tipos de variables a comparar

En el **Análisis bivariante** se utilizará Chi cuadrado para comparar proporciones (dos variables cualitativas) t de student para comparar medias (una variable cualitativa con una cuantitativa) y correlación lineal de Pearson (dos variables cuantitativas). La significación estadística se fija en  $p < 0.05$ .

**Posteriormente se realizará un Análisis multivariante** para minimizar el sesgo de confusión y ajustar las variables cuando se realizan las comparaciones y así evitar las interacciones entre variables, se realizan dos tipos de análisis multivariante en función de si la variable dependiente es cualitativa o cuantitativa. En el primer caso se utiliza el modelo de regresión logística binaria y por paso. En el segundo, en donde se valora los tiempos de seguimiento se utiliza el modelo de Cox. En ambos modelos se valora la calidad y validez interna a través de la prueba Chi cuadrado, área bajo la curva ROC y estadístico C. También se calculan las probabilidades pronosticadas en función de las exposiciones significativas que se relacionan con el evento. Con estos cálculos se obtienen las funciones de riesgo pronósticas.

Se compararán el valor de las pruebas para predecir los resultados utilizando el área bajo la curva característica del operador receptor (ABC). Para la interpretación de estos valores lo siguiente es ampliamente aceptado: ABC 0.50–0.59, sin valor de prueba; 0.60–0.69, pobre valor discriminatorio; 0.70–0.79, moderado discriminatorio valor; 0.80–0.89, buen valor discriminatorio; 0.90–1.00, excelente el valor discriminatorio. Un valor p de 0.05 se considerará estadísticamente significativo para cada análisis.

## **16. Aplicabilidad y utilidad de los resultados.**

Este estudio intenta determinar la utilidad de los niveles de vitamina D en el valor diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardiaca, con el fin de identificar aquellos pacientes con peor pronóstico que puedan resultar beneficiados de tratamientos para mejorar la evolución de la enfermedad. Si bien es cierto que como limitación se trata de un estudio unicéntrico donde las características de la población pueden variar con respecto a otros hospitales. Además presenta una limitación importante: aunque se excluyen aquellos pacientes que presentan patologías que justifiquen el déficit de vitamina D (endocrinológicas, óseas o metabólicas) con el fin de limitar los factores de confusión y eliminar la posible influencia independiente de estas enfermedades, esto da lugar a un bajo nivel de aplicabilidad puesto que se trata de pacientes más seleccionados en los que destaca la patología cardiaca y en los que no están presentes otras enfermedades como la enfermedad renal, lo que permitiría poder aplicar los posibles hallazgos y resultados a una población más extensa. Para ello sería necesario incluir población más heterogénea con el fin de mejorar el rango de aplicación y llegar a un mayor número de pacientes que pudieran beneficiarse de un posible tratamiento.

Por otro lado, la identificación de factores de mal pronóstico potencialmente reversibles (en el caso del déficit de vitamina D o déficit de otro tipo de mineral consistiría en la suplementación del mismo) podría dar lugar a nuevas estrategias terapéuticas personalizadas con el fin de mejorar la supervivencia, el número de agudizaciones y la evolución general de la enfermedad.

## Anexo I. Variables.

Cuantitativas continuas:

- Edad en años
- Nt-ProBNP mg/dl
- Natremia mEq/dl
- Supervivencia en meses

Cualitativas ordinales:

Insuficiencia cardiaca: 1. fracción eyección preservada. 2. Fracción deprimida.

Déficit vitamina D: 1. No. 2. Insuficiencia 3. Déficit (< 20 ng/dl).

Sexo: 1 masculino. 2. Femenino.

Fracción eyección: cuantitativa continua (%).

Muerte: 1. No 2. Sí.

Muerte cardiovascular: 1. No 2. Sí

Evento cardiovascular: 1. Ictus isquémico. 2. Síndrome coronario agudo. 3. Isquemia arterial aguda.

Hipofosfatemia: 1. No 2. Si

Hipomagnesemia: 1. No. 2. Si

Hipocalcemia: 1. No 2. Si

Supervivencia: 1. Menos de 3 meses. 2. Entre 3 y 6 meses 3. 6-9 meses. 4. 9-12 meses.

## Anexo II. Hoja de recogida de datos.

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

#### 1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL SUJETO

1.1. Fecha de nacimiento: d/d / m/m / a/a

1.2. Sexo: ■ ( Hombre) ■ (Mujer)

1.3. Edad:

#### 2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DEL SUJETO

##### 2. 1. Enfermedades. (RELLENAR SOLO PRIMERA VISITA).

¿Le ha diagnosticado alguna vez un médico de alguna de las siguientes enfermedades?

Hipertensión:	Sí ■	No ■
Diabetes melitus:	Sí ■	No ■
Hipercolesterolemia:	Sí ■	No ■
Fumador:	Sí ■	No ■
Cardiopatía isquémica:	Sí ■	No ■
Accidente cerebrovascular (Ictus):	Sí ■	No ■
Arteriopatía periférica:	Sí ■	No ■
Hepatopatía:	Sí ■	No ■
Miocardiopatía dilatada (otro origen)	Sí ■	No ■
Función sistólica:	Deprimida ■	Preservada ■

##### 2.2 Enfermedades exclusivas (su diagnóstico excluye del estudio):

Hipo/hipertiroidismo:	Sí ■	No ■
Enfermedad renal crónica:	Sí ■	No ■
Osteoporosis/fractura osteoporótica:	Sí ■	No ■
Tratamiento previo vitamina D:	Sí ■	No ■
Cáncer/Sd paraneoplásico/tumor endocrino:	Sí ■	No ■
Evento cardiovascular 3 meses anteriores:	Sí ■	No ■
Intolerancia betabloqueantes, IECA/ARAII estatinas:	Sí ■	No ■

Nº de  
Consulta

■ ■ ■

Nº de  
sujeto

■ ■ ■ ■ ■ / ■ ■ ■ ■ / ■ ■ ■

dígitos / letras \* / nº

Iniciales  
sujeto

■ ■ ■

Fecha Visita  
médico

■ ■ / ■ ■ / ■ ■ ■

día / mes / año

### 2. 3 Variables (PRIMERA VISITA Y SUCESIVAS).

<b>Número y fecha visita</b>						
<b>Fracción de eyección (%):</b>						
<b>Niveles Nt-proBNP (mg/dl):</b>						
<b>Vitamina D (ng/dl):</b>						
<b>Natremia (mEq/dl):</b>						
<b>Fosfatemia (mEq/dl):</b>						
<b>Hemoglobina (gr/dl):</b>						
<b>Creatinina (mg/dl):</b>						
<b>Filtrado glomerular (ml/min/1.72m<sup>2</sup>):</b>						
<b>Potasio (mEq/dl):</b>						
<b>PTH (pg/ml):</b>						
<b>Calcemia corregida (mEq/dl):</b>						
<b>Magnesio sérico (mEq/dl):</b>						
<b>Albúmina (g/dl):</b>						
<b>Proteínas (g/dl):</b>						
<b>Evento CV: (Si/no y tipo)</b>						
<b>Muerte:</b>						
<b>Muerte cardiovascular:</b>						

## 17. Bibliografía

1. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2017–29.
2. Prosser D, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004 Dec;29(12):664–73.
3. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem.* 2003 Feb 1;88(2):327–31.
4. Saponaro F, Marcocci C, Zucchi R, Prontera C, Clerico A, Scalese M, et al. Hypovitaminosis D in patients with heart failure: effects on functional capacity and patients' survival. *Endocrine.* 2017 Dec 23;58(3):574–81.
5. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3–5):416–9.
6. Boxer RS, Kenny AM, Cheruvu VK, Vest M, Fiutem JJ, Piña II. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with functional capacity in older adults with heart failure. *Am Heart J.* 2010 Nov;160(5):893–9.
7. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, 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 Apr;14(4):357–66.
8. Guillot X, Semerano L, Saldenbergh-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C. Vitamin D and inflammation. *Jt Bone Spine.* 2010 Dec;77(6):552–7.
9. Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, Kuhn J, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J.* 2017 Aug 1;38(29):2279–86.
10. 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 Hear Fail.* 2014 Sep;7(5):732–9.
11. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Cardiovascular Events Among Older Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep;58(14):1433–41.
12. Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, et al. Magnesium and the Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Malaga G, editor. *PLoS One.* 2013 Mar 8;8(3):e57720.
13. Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JHY, de Oliveira Otto MC, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jul 1;98(1):160–73.
14. Massy ZA, Drueke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J.* 2012 Feb 1;5(Suppl 1):i52–61.
15. Angkananard T, Anothaisintawee T, Eursiriwan S, Gorelik O, McEvoy M, Attia J, et al. The association of serum magnesium and mortality outcomes in heart failure patients. *Medicine (Baltimore).* 2016 Dec;95(50):e5406.
16. Witte KKA, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk H-D, Anker SD, et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2005 Nov 1;26(21):2238–44.
17. Almoznino-Sarafian D, Sarafian G, Berman S, Shteinshnaider M, Tzur I, Cohen N, et al. Magnesium administration may improve heart rate variability in patients with heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Nov;19(9):641–5.
18. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ, Wang TJ, Aragam J, D'Agostino RB, et al.

- Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2010 Aug;12(8):812–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1093/eurjhf/hfq106>
19. Dhingra R. Relations of Serum Phosphorus and Calcium Levels to the Incidence of Cardiovascular Disease in the Community. *Arch Intern Med*. 2007 May 14;167(9):879.
  20. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008 Sep;156(3):556–63.
  21. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation Between Serum Phosphate Level and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2627–33.
  22. Palmer SC. Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2011 Mar 16;305(11):1119.
  23. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, de Boer IH, Chonchol M, Mukamal KJ, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Death, Heart Failure, and Cardiovascular Events in Community-Living Individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul;60(3):200–7.
  24. Parker BD. The Associations of Fibroblast Growth Factor 23 and Uncarboxylated Matrix Gla Protein With Mortality in Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*. 2010 May 18;152(10):640.
  25. Wang L. Systematic Review: Vitamin D and Calcium Supplementation in Prevention of Cardiovascular Events. *Ann Intern Med*. 2010 Mar 2;152(5):315.
  26. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Apr 19;342(apr19 1):d2040–d2040.
  27. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 29;341(jul29 1):c3691–c3691.
  28. Reid I. Cardiovascular Effects of Calcium Supplements. *Nutrients*. 2013 Jul 5;5(7):2522–9.
  29. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A, Grey A. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int*. 2011 Jun 16;22(6):1649–58.
  30. Jorde R, Sundsfjord J, Fitzgerald P, Børnaa KH. Serum Calcium and Cardiovascular Risk Factors and Diseases. *Hypertension*. 1999 Sep;34(3):484–90.
  31. Cubbon RM, Lowry JE, Drozd M, Hall M, Gierula J, Paton MF, et al. Vitamin D deficiency is an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Nutr*. 2018 Aug 18;
  32. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Adesso V, et al. Bone Mass, Vitamin D Deficiency, and Hyperparathyroidism in Congestive Heart Failure. 1997 Sep;103(3):197–207.
  33. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10).

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

<p><b>Nombre del Investigador Principal:</b> Juan Sánchez Lucas</p> <p><b>Datos de contacto:</b></p>	<p><b>Centro:</b> Hospital Jose M<sup>a</sup> Morales Meseguer</p> <p><b>Servicio:</b> Medicina Interna.</p>
--	--

**Título del ensayo:** Niveles de vitamina D y minerales en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

### INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este ensayo. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ENSAYO:

Debe saber que se realizarán pruebas diagnósticas de seguimiento en consulta externa y en el caso de ingresos de hospitalización por el motivo del estudio requerido. Para realización del estudio se ha estimado una muestra total de 160 pacientes. Para ello se incluirán pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca en el año previo a inclusión al estudio con estabilidad clínica al menos 3 meses.

El seguimiento se realizará mediante visitas periódicas bimensuales en consulta externa de medicina interna con realización de:

[Escriba texto]

- Historia clínica completa y anamnesis, con anotación de características clínicas aportadas por el paciente durante la entrevista.
- Realización de analítica sanguínea con extracción de muestra venosa periférica en cada visita.
- Realización de ecocardiografía.
- Obtención de muestras sanguíneas, realización de ecocardiografía y entrevista clínica en el caso de ingreso por agudización.

### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:**

Por su participación en este estudio no obtendrá beneficios concretos inmediatos, pero los datos que se pueden adquirir con la participación de pacientes como usted puede generar nuevos conocimientos y posibles mejoras en los tratamientos de pacientes como usted. La participación en este estudio observacional prospectivo no implica ningún riesgo adicional para usted. Se realizará una extracción de sangre venosa periódicamente mediante las técnicas habituales y la realización de pruebas convenientes en caso de ingreso, sin someterse a pruebas adicionales invasivas y/o innecesarias según el contexto clínico. su visita de seguimiento para evitarle una punción venosa y el riesgo que ello conlleva.

### **SEGURO:**

Al tratarse de un estudio observacional y no de intervención no se precisa ningún tipo de póliza de seguros para cubrir daños y perjuicios.

### **CONFIDENCIALIDAD:**

Se mantendrá la confidencialidad de los datos facilitados y no se utilizarán en las publicaciones mi nombre ni otras características identificativas.

Si usted se compromete a participar en este estudio se recogerá información personal de su historial médico. Estos datos serán usados y procesados por la Fundación española de Arterioesclerosis y la Sociedad Española de arterioesclerosis, así como por los investigadores designados que trabajan en este estudio. No obstante, su nombre no será registrado, de modo que nadie sabrá que la información se refiere a usted, ya que, a partir de estos datos, no se podrá averiguar su identidad.

Estos datos serán recogidos con fines exclusivos de investigación y la base de datos se conservará durante al menos 15 años de acuerdo con la legislación de las Autoridades Sanitarias. Le garantizamos que se mantendrá su identidad en secreto durante estos procedimientos. Si usted decide participar y, más tarde desea retirarse, toda la información respecto a su participación será eliminada de la base de datos. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de los datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

El responsable del registro de datos en la Agencia Española de Protección de Datos será \_\_\_\_\_

**APROBACIÓN:**

Este estudio se llevará a cabo conforme a las normativas locales, la Conferencia Internacional de Armonización y las guías de Buena Práctica Clínica. Este estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de investigación clínica, y se realiza en virtud del acuerdo de la Dirección del Centro.

**COMPENSACIÓN ECONÓMICA:**

No se ofrecerá ninguna compensación económica por participar en el estudio, pero su participación tampoco le supondrá a usted ningún coste añadido.



## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para participar en este estudio sobre la influencia de vitamina D y otros minerales en el diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca, usted o su representante legal deberán firmar esta página.

Al firmarla, certifica lo siguiente:

Yo, (*nombre y apellidos*) .....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (*nombre del investigador*).....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º cuando quiera

2º sin tener que dar explicaciones

3º sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio sobre la relación entre la vitamina D y otros minerales (Calcio, fósforo, magnesio) con el diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca

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

*Firma del participante*

*Firma del Investigador*

[Escriba texto]

