



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Osteoporosis e Insuficiencia cardíaca: Proyecto de Investigación

**Alumno: Paloma Valentina
Castillo Dayer**

**Tutor: Carmen Paloma Vela
Casasempere**

Curso: 2017-2018

1. RESUMEN (250 palabras)

Introducción: diversos estudios demuestran que los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) presentan mayor riesgo de sufrir osteoporosis y fracturas por fragilidad, contribuyendo a un empeoramiento funcional de estos pacientes. Aunque se desconocen con certeza los mecanismos fisiopatogénicos encargados de producir ambas patologías, se cree que puede estar relacionado con el aumento de RANKL en ambas entidades.

Objetivo: Estudiar la prevalencia de alteraciones tanto en la densidad como en la microarquitectura ósea mediante la utilización del TBS en pacientes con IC con FEVI reducida y conocer sus características demográficas, clínicas, analíticas, radiológicas y terapéuticas.

Diseño: Estudio observacional transversal de pacientes con IC crónica con FEVI disminuida seguidos en la consulta monográfica de IC procedentes del servicio de Cardiología de un hospital terciario comparados con grupo control sin IC.

Ámbito: El estudio se realizará en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca con la participación del servicio de Cardiología, Reumatología, Análisis Clínicos y Radiología.

Sujetos: se incluirán pacientes con IC crónica con FEVI disminuida (FEVI <40%), con edad menor o igual a 65 años con clase funcional I-II de la NYHA. Para el grupo control se seleccionarán pacientes con mismas características, sin diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca.

Análisis estadístico: se realizará un análisis descriptivo para conocer las características de la muestra. Posteriormente se realizará un análisis bivariante para valorar la posible relación entre IC y osteoporosis. Por último, se concluirá con un análisis estratificando por grupos para tratar de conocer la existencia de alguna variable confusora.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, osteoporosis, TBS, RANKL, Osteoprotegerina

2. ABSTRACT

Introduction: several studies show that patients with heart failure (HF) have a higher risk of osteoporosis and fragility fractures, contributing to a functional worsening of these patients. Although the physiopathogenic mechanisms responsible for both pathologies are unclear, it is believed that it may be related to the increase in RANKL in both entities.

Objective: To study the prevalence of alterations in both density and bone microarchitecture by using TBS in patients with HF with reduced LVEF and to know their demographic, clinical, analytical, radiological and therapeutic characteristics.

Design: Cross-sectional observational study of patients with chronic HF with decreased LVEF followed in the monographic consultation of HF coming from the service of Cardiology of a tertiary hospital compared with control group without HF.

Scope: The study will be carried out at the Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital with the participation of the Cardiology, Rheumatology, Clinical Analysis and Radiology departments.

Subjects: patients with chronic HF with decreased LVEF (LVEF <40%), with age less than or equal to 65 years with functional class I-II of the NYHA. For the control group, patients with the same characteristics will be selected, without a diagnosis of Heart Failure.

Statistical analysis: a descriptive analysis will be carried out to know the characteristics of the sample. Subsequently, a bivariate analysis will be performed to assess the possible relationship between HF and osteoporosis. Finally, it will conclude with an analysis stratifying by groups to try to know the existence of some confusing variable.

KEY WORDS: heart failure, osteoporosis, TBS, RANKL, Osteoprotegerin

ÍNDICE

1. Resumen/palabras clave	1
2. Abstract/Key words	2
3. Introducción	
○ Osteoporosis.....	4
○ Insuficiencia cardíaca.....	7
○ Mecanismos de asociación de IC y osteoporosis	10
4. Justificación del estudio	11
5. Hipótesis del estudio	12
6. Objetivos.....	12
7. Material y métodos	
○ Diseño del estudio.....	13
○ Ámbito de estudio	13
○ Sujetos del estudio, Criterios de Inclusión y Exclusión.....	13
○ Variables del estudio	14
○ Cálculo del tamaño muestral.....	15
○ Análisis de datos	15
8. Dificultades y limitaciones	16
9. Aspectos éticos	16
10. Plan de trabajo, Recogida de datos y Estrategia de Publicación	17
11. Asignación de tareas y experiencia del equipo	19
12. Marco estratégico	20
13. Medios disponibles para realizar el proyecto	20
14. Presupuesto	21
15. Anexo	22
16. Bibliografía	29

3. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis y la insuficiencia cardíaca (IC) son dos entidades muy prevalentes en la población general. Existen una serie de factores de riesgo comunes a ambas patologías como son la edad avanzada, el sedentarismo, el hábito tabáquico, la Diabetes Mellitus y la dislipemia, entre otros.

Aunque se trata de dos entidades claramente diferenciadas, en los últimos años se ha observado una mayor prevalencia de fracturas osteoporóticas, sobre todo en cuello femoral, en pacientes con IC crónica, con un riesgo 4 veces mayor que el de la población general (1). Del mismo modo, se ha objetivado una mayor incidencia de IC en pacientes diagnosticados previamente de osteoporosis (2).

Estudios previos muestran que, en pacientes con IC de reciente comienzo, existe un riesgo aumentado del 30% de padecer fracturas osteoporóticas, siendo este riesgo independiente de la densidad mineral ósea (DMO) (3). Por otro lado, cada disminución de una desviación estándar (DE) en la Densitometría, se asocia con un aumento relativo del 20% de padecer IC (4). Este hallazgo sugiere que en el momento del diagnóstico de IC existe un aumento sustancial del riesgo de fractura e identifica una población que necesita una mayor atención a su salud ósea, incluida la detección de la DMO, revisión de radiografías de tórax y un control más estricto de los factores de riesgo.

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una patología caracterizada por la alteración del metabolismo óseo, produciéndose tanto una disminución de la DMO como un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, todo ello ocasionado por un desbalance entre resorción por parte de los osteoclastos y formación ósea por los osteoblastos. Como consecuencia de dicho proceso, los pacientes presentan un riesgo aumentando de sufrir fracturas por fragilidad ósea, o lo que también se denomina como fracturas osteoporóticas o de bajo impacto, lo que conllevan una importante morbimortalidad en estos pacientes.

Prevalencia

Según la *International Osteoporosis Foundation (IOF)* se debe considerar la osteoporosis como un problema de salud pública debido a su alta prevalencia en todo el mundo, estimándose que más de 200 millones de personas padecen esta enfermedad.

La osteoporosis es considerada una “epidemia silenciosa” al ser completamente asintomática hasta que, en fases más avanzadas de la enfermedad, aparece la complicación más frecuente que son las fracturas por fragilidad.

Se estima que una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres sufrirán una fractura osteoporótica después de los 50 años (5); siendo el riesgo mayor que el de padecer cáncer de mama, ovario y útero en conjunto o de padecer cáncer de próstata, respectivamente. Aunque éstas pueden ocurrir en cualquier hueso, las más frecuentes se localizan en extremo distal del radio, columna vertebral y cadera (6), siendo esta última la que posee una mayor morbilidad.

De igual modo, también se estima que cerca del 50% de las personas que sufrieron una fractura osteoporótica, presentarán otra fractura en los siguientes años, demostrando que una fractura inicial es un importante factor de riesgo para padecer una nueva fractura, lo que se conoce como “carrera osteoporótica” (7).

Diagnóstico

La herramienta diagnóstica más utilizada para evaluar la osteoporosis u osteopenia radiológica es la densitometría ósea (DEXA, Dual-energy X-ray absorptiometry) de cadera y columna lumbar. En base a ésta, se define osteoporosis aquellos casos que presenten una DMO de 2.5 desviaciones estándar o más por debajo de la media de adultos jóvenes mujeres (T-score < -2,5) y osteopenia aquellos que se encuentran entre -2.5 y -1 desviaciones estándar (T-score entre -2.5 y -1). La principal limitación de la DEXA es que solo informa del estado de la densidad ósea sin aportar datos sobre la microarquitectura ósea; por este motivo, en los últimos años se ha desarrollado una nueva técnica denominada *Trabecular Bone Score* (TBS). Según la literatura, el TBS bajo se asocia con un historial de fracturas y la incidencia de nuevas fracturas. Su efecto es independiente de FRAX y es de mayor utilidad en individuos con niveles de DMO cercanos al umbral de intervención (8).

En el estudio de la osteoporosis, se realizan pruebas de laboratorio para identificar procesos asociados y así poder realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que cursan con fragilidad ósea (9). Ante una sospecha de OP o paciente con OP, se recomienda solicitar: hemograma, fosfatasa alcalina, creatinina, proteinograma, velocidad de sedimentación globular, calcio y fósforo en suero, y calciuria en orina de 24 h. Es aconsejable en la evaluación inicial del paciente con OP, analizar los valores de 25-hidroxivitamina D (25-[OH]-D₃), paratohormona (PTH) y hormonas tiroideas (5).

Por el contrario, según el consenso de la Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis en 2011 (5), no se recomienda la determinación sistemática de los marcadores del remodelado óseo en el diagnóstico y posterior seguimiento de los pacientes con OP. Su medición resulta útil para identificar a sujetos con un mayor riesgo de fractura, y especialmente para valorar de forma precoz la respuesta a un tratamiento, tanto antirresortivo como osteoformador, proporcionando una información adicional y complementaria al estudio de la DMO (10). Para su correcta interpretación hay que tener en cuenta su variabilidad biológica y recordar que tienen un ritmo circadiano y, por ello, es necesario fijar un horario adecuado para la obtención de las muestras. Destacan los siguientes marcadores:

- Marcadores de formación ósea: osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea y el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (P1NP)
- Marcadores de resorción ósea: telopéptidos carboxi y aminoterminal del colágeno tipo I (CTX en suero y NTX en orina) y la fosfatasa ácida resistente al tartrato.

Mención aparte merecen otros marcadores como RANK, RANKL y osteoprotegerina (OPG). La resorción ósea depende de una citocina conocida como activador del receptor del ligando NF- κ B (RANKL), miembro de la familia del factor de necrosis tumoral, que es esencial para el correcto funcionamiento de los osteoclastos durante la remodelación ósea (11). En condiciones normales, los efectos catabólicos de RANKL se encuentran contrarrestado por la OPG, que se une éste, impidiendo la activación de su único receptor afín llamado RANK. El equilibrio relativo de RANKL y su inhibidor fisiológico OPG ajusta la homeostasis ósea y la remodelación (12). En la osteoporosis se encuentra un aumento del RANKL sin un aumento respectivo de OPG.

Tratamiento

El tratamiento y prevención de las consecuencias derivadas de la osteoporosis tiene dos pilares fundamentales.

El primero de ellos son los hábitos higiénico-dietéticos que incluyen la práctica de ejercicio físico moderado, eliminación de hábitos tóxicos como el tabaco, alcohol y café, dieta equilibrada con un aporte adecuado de calcio y vitamina D y prevención de caídas (6), promoviendo el uso de bastones, adaptación de la vivienda e, incluso, utilizar protectores de cadera en pacientes de alto riesgo (5).

El segundo pilar es el tratamiento farmacológico. Para ello se utilizan agentes terapéuticos capaces de actuar en las dos fases del remodelado óseo. En el momento actual, existen tres categorías de fármacos antiosteoporóticos (5):

- a. *Antirresortivos o anticatabólicos*: inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos o sus precursores e incrementan la densidad mineral ósea y preservan la microarquitectura del hueso. En este grupo se encuentran bifosfonatos, terapia hormonal sustitutiva, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), calcitonina y denosumab.
- b. *Anabólicos*: actúan sobre los osteoblastos o sus precursores produciendo un aumento del remodelado óseo, con un incremento de la formación de hueso, lo que aumenta la masa y la resistencia del hueso. Son la parathormona y su análogo la teriparatida. Es el único osteoformador disponible actualmente en el mercado.
- c. *Agentes de doble acción*: existe una combinación de los dos mecanismos anteriores. En este grupo se encuentra el Ranelato de estroncio, actualmente en desuso por aumento de la aparición de eventos adversos cardiovasculares graves.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico en el que existe una reducción del rendimiento miocárdico, ocasionando una progresiva activación del sistema neuroendocrino. La IC es una patología muy prevalente, estimándose que cerca de 23 millones de personas presentan IC en todo el mundo, siendo una de las principales causas de muerte cardiovascular. Su incidencia aumenta con la edad de forma progresiva, siendo más frecuente en mayor de 65 años.

Los principales factores de riesgo de IC son la hipertensión arterial (HTA), enfermedad coronaria, valvulopatías y miocardiopatías. Menos frecuentes son las causadas por fármacos y tóxicos, alteraciones endocrinas (diabetes mellitus, trastornos tiroideos, feocromocitoma, obesidad, caquexia, etc) (13).

La insuficiencia cardíaca provoca una activación prolongada del sistema neuroendocrino que ocasiona la activación del sistema simpático-adrenérgico y del sistema renina-angiotensina aldosterona y un aumento en los niveles de OPG (11).

Clasificación

Según su mecanismo fisiopatológico se pueden dividir en IC con fracción de eyección (FE) disminuida, menor del 40%, e IC con fracción de eyección conservada.

Según el grado de limitación de la capacidad funcional, se pueden clasificar a los pacientes siguiendo la escala de la “*New York Heart Association*” o NYHA.

Clase I. Sin limitación: la actividad física habitual no causa fatiga, disnea ni palpitaciones.

Clase II. Limitación ligera de la actividad física: normal en reposo, pero la actividad ordinaria desencadena fatiga, palpitaciones, disnea o angina.

Clase III. Limitación marcada de la actividad física: sin síntomas en reposo, pero aparecen síntomas con una actividad física inferior a la habitual.

Clase IV. Los síntomas de disfunción ventricular están presentes incluso en reposo y se exacerban con cualquier actividad física.

Clínica

El amplio espectro de signos y síntomas que se encuentran en los pacientes con IC varían según la alteración estructural o funcional predominante, pudiéndose clasificar en tres apartados:

- a. Congestión pulmonar: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, crepitantes pulmonares, tos no productiva.
- b. Congestión venosa sistémica: distensión abdominal, edemas en miembros inferiores, nicturia, ingurgitación yugular, reflejo hepatoyugular e, incluso, ascitis.
- c. Bajo gasto cardíaco: braquipsiquia, confusión, mareos, cianosis periférica, oligoanuria, taquicardia e hipotensión.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de IC, además de una clínica compatible con disnea de esfuerzo, ortopnea y síntomas de bajo gasto cardíaco, es necesaria la realización de diversas pruebas complementarias, entre las que destacan:

- a. Electrocardiograma (ECG): útil para valorar la presencia de cardiopatía basal o alteraciones del ritmo cardíaco.
- b. Radiografía de tórax: se puede observar cardiomegalia, signos de congestión pulmonar (redistribución vascular, líneas B de Kerley, hilios pulmonares congestivos), derrame pleural uni o bilateral.
- c. Ecocardiograma: fundamental en el estudio diagnóstico y para el enfoque terapéutico de la enfermedad. Valora diámetros, contractilidad, función sistólica y diastólica y gasto cardíaco.

d. Pruebas de laboratorio. Se debe realizar hemograma y bioquímica con función hepática y renal, además de hormonas tiroideas, enzimas cardíacas, etc. De gran interés, es la determinación plasmática de los niveles del propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) útil tanto para establecer el diagnóstico (14), por su alto valor predictivo negativo (15), como en el manejo de la insuficiencia cardíaca crónica y su pronóstico (indicador de mal pronóstico si permanecen niveles elevados pese a un tratamiento óptimo). Otros marcadores de interés a solicitar en pacientes con IC son:

- a. **Osteoprotegerina (OPG):** niveles elevados de OPG predicen peor pronóstico en pacientes con IC con aumento de la mortalidad y hospitalización por empeoramiento de dicha patología (11). Es considerado en algunos estudios como un biomarcador útil para valorar la gravedad de la estenosis aórtica calcificada, existiendo niveles elevados de OPG en pacientes con IC por este motivo, estando relacionado con las concentraciones de NT pro BNP y signos de IC en la radiografía de tórax (16). La OPG también se ha asociado con la fibrosis y la reticulación del colágeno que, como consecuencia, aumentan la rigidez del miocardio (17).
- b. **RANKL:** la IC se relaciona con el aumento de los niveles de RANKL en plasma, pero sobre todo en Médula ósea, existiendo una asociación positiva entre los niveles de RANKL en médula ósea y los niveles de NT-proBNP (18).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la IC son reducir la mortalidad, prevenir el desarrollo y la progresión del daño miocárdico, aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la necesidad de hospitalización.

De los diversos fármacos utilizados para el manejo de la IC crónica destacan (13):

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): mejora la función ventricular, reduce los ingresos hospitalarios y aumentan la supervivencia.
- Betabloqueantes: mejora la función ventricular, reduce los ingresos hospitalarios y aumentan la supervivencia.
- Antagonistas de la aldosterona: reduce los ingresos hospitalarios y aumentan la supervivencia.
- Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II): alternativa a IECAs. Mejora la función ventricular y reduce los ingresos hospitalarios por empeoramiento.

- Diuréticos de asa y tiazidas: útiles para control de los síntomas.
- Digoxina: utilizado en pacientes con fibrilación auricular e IC asociada para control de la frecuencia cardíaca.

MECANISMOS DE ASOCIACIÓN DE IC Y OSTEOPOROSIS

Más allá de compartir factores de riesgo, recientes estudios sugieren mecanismos patogénicos comunes entre la osteoporosis y la IC tales como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumento de los niveles de parathormona (19), stress oxidativo y alteraciones neuroendocrinas como 25-vitamina D, IL-1, IL-6 y TNF-alfa (18), entre otros.

Debido a la pérdida ósea catabólica asociada a la IC crónica (20), ésta se ha relacionado con una aceleración de la pérdida ósea, favoreciendo la aparición de osteoporosis y aumentando el riesgo de fracturas (11). En un estudio longitudinal, se observó una asociación entre la disminución de la DMO en cadera y un mayor riesgo de presentar IC, hasta 3 veces mayor que en la población sana, en varones caucásicos, no existiendo relación en mujeres (21).

De entre las múltiples vías comunes posibles entre IC y osteoporosis destacan las siguientes:

- 1) **PTH:** en pacientes con IC existen niveles elevados de PTH, los cuales se correlacionan con una disminución de la DMO total y en cuello femoral. Además, los niveles de PTH se asocian con la severidad de la IC (22).
- 2) Las **lipoproteínas de baja densidad** o LDL, como marcador de estrés oxidativo, se relaciona con la osteoclastogénesis, arteriosclerosis y aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca (23).
- 3) **Déficit estrogénico:** en mujeres los estrógenos podrían jugar un papel protector en el desarrollo de IC y osteoporosis a través de su efecto en citoquinas inflamatorias como interleuquina (IL) 1, IL-16 e IL-17, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y OPG. Bajos niveles estrogénicos inducen un aumento de estas citoquinas junto a un descenso de OPG, disminución de los niveles de vitamina D y aumentando los signos de inflamación, lo cual puede ser determinante en la progresión de la pérdida de masas ósea y la aparición de arteriosclerosis (24).
- 4) **OPG:** en pacientes con IC se ha observado que niveles aumentado de OPG se relacionan con una peor clasificación funcional de la NYHA y con una disminución de la DMO en la región trocantérea, no existiendo relación con DMO en columna vertebral.
- 5) **RANKL:** la IC se asocia con una elevación de la RANKL estimulante de la resorción ósea en médula ósea (11). Además, existe una estrecha relación entre los niveles

plasmáticos de NT-proBNP y niveles en médula ósea de RANKL, lo que apoya un vínculo del sistema neuroendocrino para contribuir a la insuficiencia cardíaca y la osteoporosis, por alteración del remodelado óseo (18).

- 6) La **Vitamina D** y el **sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**. Bien es conocida la importancia de la vitamina D en metabolismo óseo, así como su función antidiabética, antihipertensiva y anti-arteriosclerótica (25), siendo la hipovitaminosis D un marcador de riesgo cardiovascular independiente (26). Existe otra función fundamental de la vitamina D como es la de suprimir y/o regular los niveles de renina: la vitamina D suprime la síntesis de renina y regula el SRAA mediante el bloqueo de otros estimulantes de la renina por la 1,25 (OH) D3. Por tanto, el correcto nivel de los niveles de 1,25 (OH)D3 es necesario para evitar una sobre activación del SRAA. Por este motivo, el déficit de vitamina D aumenta el riesgo de hipertensión e insuficiencia cardíaca (27).
- 7) **Uso de medicamentos para la IC y riesgo de osteoporosis** (13): entre el amplio abanico de fármacos utilizados en la IC existen dos grupos de fármacos que se asocian con una disminución de la DMO, lo que con lleva un aumento del riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas.
 - a. Los diuréticos de ASA: aumentan la excreción renal de Calcio. Su uso prolongado se asocia con un aumento de las fracturas totales en mujeres postmenopáusicas.
 - b. Tiazolidionas: aumentan el riesgo de osteoporosis al promover el reclutamiento y diferenciación de los osteoclastos por parte del PPAR- γ (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*).

4. JUSTIFICACIÓN

En el estudio observacional que a continuación se presenta se seleccionarán pacientes con IC crónica con Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) disminuida (<40%), de ambos sexos, con edad igual o menor de 65 años. Mediante la realización de una analítica con marcadores de metabolismo óseo, radiografías de columna y la realización de densitometría con *Trabecular Bone Score* (TBS) se evaluará la presencia de osteoporosis en dicho grupo de pacientes. Así mismo, se escogerá un grupo control de pacientes con las mismas características, pero sin insuficiencia cardíaca.

A pesar de que diversos estudios en los últimos años han demostrado la disminución de la DMO en pacientes con IC, la osteoporosis sigue siendo una comorbilidad muy poco estudiada en estos pacientes. La osteoporosis y las fracturas por fragilidad derivadas de ésta contribuyen a un empeoramiento en el deterioro funcional y aumento de la morbimortalidad en estos pacientes.

Como novedades respecto a estudios previos, el presente estudio se realizará en una población más joven, menores de 65 años. También se medirán variables como RANK, RANKL y OPG y se realizará DEXA y TBS, no conociéndose estudios previos en los que se incluyera dicha variable.

Por lo tanto, siendo la osteoporosis una enfermedad prevenible y tratable, consideramos de gran interés la realización de este estudio por su posible aplicabilidad práctica en la determinación de osteoporosis en pacientes con IC.

5. HIPÓTESIS

Hipótesis principal: los pacientes con IC con FEVI reducida presentan mayor prevalencia osteoporosis que los pacientes del grupo control.

Hipótesis secundarias:

- Los pacientes con IC presentan alteraciones en DMO
- Los pacientes con IC presentan alteraciones en la microarquitectura ósea medida mediante el TBS.
- Los pacientes con IC presentan aumento de PTH
- Presencia de hipovitaminosis D en pacientes con IC y osteoporosis
- Existe relación entre los fármacos utilizados para el tratamiento de la IC y la DMO

6. OBJETIVOS

Objetivo general: Estudiar la prevalencia de alteraciones tanto en la densidad como en la microarquitectura ósea en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida y sus características demográficas, clínicas, analíticas, radiológicas y terapéuticas.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de osteopenia/osteoporosis medida por densitometría ósea (DEXA).
- Analizar las alteraciones de la microarquitectura ósea mediante el uso del *Trabecular Bone Score* (TBS) en pacientes con IC con FEVI reducida.
- Evaluar la presencia de fracturas vertebrales mediante radiografía de columna dorsolumbar AP y lateral.
- Analizar parámetros analíticos relacionados con el estudio mineral óseo (niveles de PTH, vitamina D , etc).
- Describir la presencia de factores asociados a la osteoporosis.
- Estudiar la relación entre el uso de fármacos para el tratamiento de IC y la aparición de osteoporosis.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

a) DISEÑO DE TRABAJO

Estudio observacional transversal de pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI disminuida seguidos en la consulta monográfica de Insuficiencia Cardíaca procedentes del servicio de Cardiología de un hospital terciario. Se comparará con un grupo control de pacientes de similares características sin enfermedad cardíaca de base.

b) ÁMBITODE ESTUDIO

El estudio se realizará en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, con la participación del servicio de Cardiología, Reumatología, Análisis Clínicos y Radiología. Es un hospital de tercer nivel de la Región de Murcia en el que existe una consulta monográfica de Insuficiencia Cardíaca y que tiene disponible la técnica disponible para solicitar TBS.

c) SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes con edad menor o igual a 65 años con diagnóstico de Insuficiencia cardíaca estable con FEVI disminuida (FEVI <40%) en clase funcional I-II de la NYHA seguidos en la consulta de Insuficiencia cardíaca del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Para el grupo control se seleccionarán pacientes con misma edad que el grupo a estudio sin diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca ni enfermedades reumáticas sistémicas en seguimiento

en la Consulta de Reumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Criterios de Inclusión: pacientes menores de 65 años, diagnóstico de Insuficiencia cardíaca, FEVI < 40%, baja probabilidad de pérdida en el seguimiento y antecedente de neoplasia hace más de 10 años o neoplasia en remisión.

Criterios de Exclusión: pacientes con edad superior a 65 años, enfermedad ósea metabólica diferente a la osteoporosis, tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min, hiperparatiroidismo, enfermedad tiroidea (tanto hipo como hipertiroidismo), neoplasia activa, en tratamiento con corticoideo, quimioterapia, radioterapia, inhibidores de la aromatasa y/o análogos GnRH, cirrosis, enolismo activo severo, barrera idiomática.

d) VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES PRINCIPALES: DEXA en cadera y columna lumbar AP, valores de TBS

VARIABLES SECUNDARIAS:

- **Datos demográficos:** Sexo, Edad
- **Datos antropométricos:** Peso (Kg), Estatura (cm)
- **Factores de riesgo para osteoporosis:** edad a la que presentó menopausia, fracturas de bajo impacto previas, antecedentes familiares de fracturas, actividad física, ingesta de calcio diaria.
- **Hábitos tóxicos:** Fumador, Bebedor de alcohol
- **Datos cardiológicos:** Fracción de Eyección (FEVI), Escala de la NYHA, etiología de la insuficiencia cardíaca (isquémica, no isquémica o valvular), Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Dislipemia, fibrilación auricular, Cardiopatía isquémica previa
- **Insuficiencia renal crónica**
- **Datos de laboratorio:** glucosa, Creatinina, Urea, LDL, HDL, triglicéridos, Calcio, Fósforo, Vitamina D, PCR, VSG, TSH, T4 libre, PTH, NT-proBNP, aldosterona, RANK, RANKL y osteoprotegerina.
- **Datos radiográficos:** Radiografía de columna dorsal y lumbar anteroposterior y lateral
- **Datos sobre el tratamiento farmacológico** con: Corticoides, Aspirina, Digitálicos, Nitratos, Diuréticos tiazidas, Espironolactona, Diuréticos de Asa, Tiazolidionas, IECA, ARA-II, Estatinas, Beta-bloqueantes, Amiodarona, Anticoagulantes.

e) CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral adecuado para estimar la proporción de osteoporosis en la población de IC es de 179 pacientes, con un Intervalo de Confianza (IC) del 95% y una precisión del 3%. Este resultado se obtiene mediante la utilización de la calculadora on-line obtenida de Fisterra (28):

ESTIMAR UNA PROPORCIÓN	
Total de la población (N) <small>(Si la población es infinita, dejar la casilla en blanco)</small>	1500
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	95%
Precisión (d)	3%
Proporción (valor aproximado del parámetro que queremos medir) <small>(Si no tenemos dicha información p=0.5 que maximiza el tamaño muestral)</small>	5%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	179
EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS	
Proporción esperada de pérdidas (R)	15%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	210

f) ANÁLISIS DE DATOS

Una vez obtenido todos los datos necesarios para la investigación se procede a su análisis. Para ello se utilizará el programa SPSS versión 23 de la marca IBM®. Se realizarán tres tipos de análisis: descriptivo, bivalente y multivariante.

Análisis descriptivo o univariante: con este análisis se pretende describir la muestra, utilizando para ello tablas, gráficos y resúmenes estadísticos de las características más importantes.

- Las variables categóricas las describiremos con proporciones y tablas de frecuencias.
- Para las variables continuas utilizaremos el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución simétrica se analizarán con la media y la desviación estándar. Por otro lado, las variables de distribución asimétrica con la mediana, rango, cuartiles y percentiles.
- Dado que se trata de un estudio transversal, utilizaremos como medida de frecuencia la Prevalencia y como medida de asociación la Razón de prevalencias.

Análisis bivariante: con este análisis se valorarán las relaciones entre las dos variables más relevantes de nuestro estudio, evaluando la posible relación entre padecer insuficiencia cardíaca y la aparición de osteoporosis.

Análisis estratificado: en este análisis estadístico se crearán subgrupos para intentar controlar factores de confusión y modificadores del efecto. Se realizarán subgrupos donde estará presente la variable confusora y veremos el OR. En el caso de que se observen diferencias en el resultado podremos decir si hay factores modificadores del efecto o factores de confusión.

8. LIMITACIONES

Al tratarse se un estudio transversal, las principales limitaciones que se presentan son el sesgo de supervivencia. En la medida de lo posible se intenta mitigar este sesgo seleccionando a pacientes con escala funcional de la NYHA I-II. Otra dificultad añadida es la alta prevalencia de osteoporosis primaria en la población general, sobre todo en pacientes mayores, por lo que se ha seleccionado una muestra de pacientes jóvenes (menores de 65 años) al ser menos frecuente la aparición de osteoporosis primaria en este rango de edad.

9. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio ha sido presentado y aprobado para sido autorizado por Docencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca para presentarse tanto como Trabajo Final de Máster como para Tesis Doctoral (Ver ANEXO I).

Todos los pacientes o, en su defecto, el representante legal ante la imposibilidad del paciente, deberá de ser informados verbalmente y en términos comprensibles sobre los riesgos/beneficios de participar en el siguiendo estudio. Así mismo, la participación en el mismo solo será posible tras la lectura y firma del consentimiento informado entregado en la consulta basal. No obstante, el paciente podrá negarse a participar en el estudio en cualquier momento, revocando su consentimiento (Ver ANEXO II).

10. PLAN DE TRABAJO, RECOGIDA DE DATOS, Y ESTRATEGIA DE PUBLICACIÓN

Plan de Trabajo

El trabajo de investigación comenzará con la preselección de los pacientes con insuficiencia cardiaca que acudan a la consulta de Cardiología entre el 1 de julio de 2018 y el 31 de junio de 2019. Se les planteará la posibilidad de participar en el estudio, debiendo firmar el consentimiento informado. Si el paciente estuviera de acuerdo, se le extraería una analítica el mismo día de la consulta y sería remitido a la Consulta de Reumatología para realizar visita de selección.

En la visita de selección, llevada a cabo por un Reumatólogo, se realizará una historia clínica completa que incluirá: anamnesis con antecedentes personales, posibles comorbilidades, antecedentes personales y familiares de fracturas y tratamiento farmacológico en dicho momento. Se realizará medición de talla y peso así como una exploración física que incluya auscultación cardiopulmonar y valoración de aparato locomotor. Se solicitarán radiografía de columna dorsolumbar AP y lateral en busca de posibles fracturas vertebrales, densitometría ósea y TBS. Tanto las radiografías como la densitometría se realizarán en el servicio de Radiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se consultarán los datos ecocardiográficos del paciente en la historia clínica para conocer la FEVI.

Durante las mismas fechas, se seleccionarán a pacientes de la Consulta de Reumatología con mismas características clínicas pero sin insuficiencia cardíaca ni enfermedades sistémicas autoinmunes para participar como grupo control.

Entre el 1 de julio 2018 y el 1 de septiembre de 2019 se recogerán los números de historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio, se obtendrán las historias (electrónicas y en papel) y se codificarán para mantener la anonimidad. Tras la visita de selección y con el resultado de las pruebas complementarias solicitadas se recogerán los datos en los formularios creados a tal efecto (Ver ANEXO III).

Una vez recogidos todos los datos de los pacientes, entre el 1 de septiembre y el 30 de Octubre, se realizarán los estudios estadísticos pertinentes por parte de los propios investigadores en estrecha relación con un estadístico experto en el ámbito sanitario del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB).

De forma mensual se reunirá todo el equipo para evaluar el estado de la investigación y comunicar cualquier posible problema surgido durante el estudio.

Recogida de datos

Los datos del estudio se recogerán en una base de datos en Excel protegida con contraseña a la que solo tendrán acceso los investigadores colaboradores.

Se realizarán cuatro apartados:

- I. Datos clínicos: datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, antropometría, antecedentes de fractura previas, antecedentes familiares de fracturas.
- II. Datos analíticos: marcadores de remodelado óseo, NT-proBNP, aldosterona, PTH, RANK, RANKL, OPG.
- III. Datos radiográficos: valores de DMO y TBS en DEXA, presencia de fracturas vertebrales en radiografía de columna dorsolumbar.
- IV. Datos terapéuticos: IECA, ARA-II, betabloqueantes, Tiazidas, diuréticos del Asa, Corticoides, Aspirina, Digitálicos, Nitratos, Espironolactona, Diuréticos de Asa, Tiazolindionas, Estatinas, Beta-bloqueantes, Amiodarona, Anticoagulantes.

Estrategia de publicación

Los resultados serán comunicados se confirme la hipótesis del estudio o no, ya que se consideran útiles para posibles estudios analíticos que se puedan realizar sobre esta materia en un futuro.

Se intentará su publicación en la revista *Osteoporosis International*, al ser la revista que versa sobre las alteraciones del metabolismo óseo con mayor factor de impacto. En segundo lugar, se intentaría su publicación en la revista *Rheumatology* por ser uno de los referentes en Reumatología de forma global.

11. ASIGNACIÓN DE TAREAS Y EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

- Dra Paloma Valentina Castillo Dayer. Residente del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Será la investigadora principal y se encargará de la coordinación del equipo, sirviendo de comunicación entre los diferentes servicios implicados en el proyecto y vigilará el cumplimiento de plazos de todos los investigadores. Así mismo participará en la selección de pacientes, recogida de datos y posterior análisis de los mismos. Participa como investigadora colaboradora en Ensayo Clínico en fase I prospectivo, unicéntrico, abierto, no aleatorizado, para evaluar la infusión intravenosa de células mesenquimales de médula ósea autólogas fucosiladas como terapia en pacientes con osteoporosis establecida con fractura de bajo impacto.
- Dr Carlos Marras Fernández Cid. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Función a desempeñar: supervisión del proyecto, inclusión de pacientes, elaboración y corrección de manuscritos. Con más de 25 años de experiencia Reumatología con diversas publicaciones sobre esta materia.
- Dr Domingo Andrés Pascual Figal. Jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Función a desempeñar: Inclusión de pacientes, elaboración y corrección de manuscritos.
- Dra Nuria Lozano Rivas. Adjunta del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Función a desempeñar: supervisión del proyecto, inclusión de pacientes, elaboración y corrección de manuscritos
- Dr Francisco J. Pastor Pérez. Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Función a desempeñar: cribaje de inclusión de pacientes y elaboración de manuscritos
- Dra Iris Paula Garrido Bravo. Adjunta del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Función a desempeñar: cribaje de pacientes de la consulta monográfica, inclusión de pacientes, recogida de datos y elaboración de manuscritos
- Dra Miriam Martínez Villanueva. Facultativo Especialista del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Función a desempeñar: determinación de parámetros analíticos incluidos en el proyecto.
- Dra Begoña Torregrosa Sala. Adjunta del Servicio de Radiología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Función a desempeñar: realización de DEXA y TBS en los pacientes incluidos en el estudio.

- Dra Jenifer Esther Ruiz Sara. Residente del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Función a desempeñar: Inclusión de pacientes, recogida de datos y elaboración de manuscritos
- Dra Clara García Belando. Residente del Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Función a desempeñar: Inclusión de pacientes, recogida de datos y elaboración de manuscritos.

12. MARCO ESTRATÉGICO

El estudio puede ser de gran utilidad a nivel práctico ya que se tratan, en gran parte, de pruebas complementarias que se pueden solicitar de forma rutinaria. No obstante, el resultado favorable de una mayor incidencia de osteoporosis en pacientes con IC en comparación con el grupo control podría suponer el planteamiento de nuevos estudios prospectivos de mayor envergadura en dicha población.

13. MEDIOS DISPONIBLES PARA REALIZAR EL PROYECTO

El proyecto se llevará a cabo de forma íntegra en el Hospital Clínica Universitario Virgen de la Arrixaca con la utilización de recursos habituales en la práctica clínica.

- Consultas Externas de Cardiología y Reumatología con el sistema informático necesario para la obtención y procesamiento de la información.
- Densitometría con TBS disponible en el Servicio de Radiología.
- Determinación de RANK, RANKL y OPG: no se realizan de rutina en el laboratorio del Hospital pero el servicio de Bioquímica Clínica del mismo centro tiene disponibilidad para acceder a estas determinaciones.
- Instituto Murciano de Investigación Biométrica (IMIB) que aportaría el soporte formativo, estadístico y material necesario.

14. PRESUPUESTO

Para la realización del presente proyecto se van a utilizar recursos y pruebas habituales en las consultas externas del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Únicamente, como presupuesto inventariable destacaría la realización del análisis estadístico

Gastos personales: los investigadores y colaboradores no recibirán retribución extra por participar en el estudio.

Gastos de ejecución. Aquí observamos dos tipos de gastos:

1. Bienes inventariables: todos ellos disponibles en el propio centro.
 - Consultas Externas habilitadas para pasar consulta (mesa, sillas, camilla, ordenador, impresora, etc)
 - Laboratorio de análisis clínicos.
 - Máquina de rayos X
 - Densitometría
 - Trabecular Bone Score
 - Laboratorio de análisis clínicos
2. Material fungible:
 - Análisis estadístico.
 - Impresión de documentos, material bibliográfico, consentimientos y otros documentos necesarios para la realización del estudio y comunicación de los resultados obtenidos.

15. ANEXOS

ANEXO I: AUTORIZACIÓN DEL CENTRO



PROPUESTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA I DE SALUD

152

Solicitante: PALOMA VALENTINA CASTILLO DAYER
DNI: 23312327X
Denominación del Trabajo: PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS EN IC
Tipo de trabajo (TFG, TFM, Tesis, etc.): TMF
Servicio de desarrollo: REUMATOLOGIA
Tutor en el centro: NURIA LOZANO RIVAS
Fechas de realización: 2018

Analizada la solicitud y documentación presentada por el/la solicitante para la realización del trabajo de investigación arriba referido, reunida la **COMISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA I DE SALUD** se propone a la Dirección Gerencia del Área su **AUTORIZACIÓN**.


El/la solicitante deberá ajustarse a las Instrucciones aprobadas por la Dirección Gerencia del Área, debiendo remitir, una vez finalizado el mismo una copia del mismo a la Comisión para su archivo.

En El Palmar, a 01 de junio de 2018

El Presidente de la Comisión
José Domingo Cubillana Herrero

Vº Bº El Director Gerente del Área I
Ángel Baeza Alcaraz

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA Versión 1 de 20-03-2018	Código:		
	Edición:		
	Unidad:	HCUVA	
	Fecha:	20/03/2018	
	Pág.:	23 de 32	

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

SERVICIO: Reumatología y Cardiología

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Paloma Valentina Castillo Dayer

TELÉFONO DE CONTACTO: +34 968 36 95 34
palomav.castillo@carm.es

EMAIL:

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: Prevalencia de Osteoporosis en pacientes con Insuficiencia Cardíaca

VERSIÓN DE DOCUMENTO (Número de versión, fecha): versión 1, 20-03-2018

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa y precoz la osteoporosis en aquellos enfermos con una enfermedad como la suya (insuficiencia cardíaca).

II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

- A) Su participación es totalmente voluntaria. Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará una encuesta clínica. Esta encuesta no interferirá con los procesos diagnósticos o terapéuticos que usted ha de recibir por causa de su enfermedad
- B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.
- C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE
MUESTRAS BIOLÓGICAS**
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA
Versión 1 de 20-03-2018

Código:
Edición:
Unidad HCUVA
Fecha: 20/03/2018
Pág.: 24 de 32



D) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según lo indicado en la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre). Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada.

E) En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, Dra. Paloma Valentina Castillo Dayer.

F) Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Área de Salud 1 perteneciente al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

G) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

H) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

I) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE
MUESTRAS BIOLÓGICAS
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA
Versión 1 de 20-03-2018**

Código:
Edición:
Unidad HCUVA
Fecha: 20/03/2018
Pág.: 26 de 32



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha _____

Firma:



ANEXO III: FORMULARIOS DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS DE FILIACIÓN INICIAL.

Código asignado al paciente:

Datos demográficos:

- Edad (años)
- Sexo: Varón/Mujer.

Datos antropométricos:

- Peso (kg)
- Talla (cm)

Antecedentes personales:

- Edad a la que presentó menopausia (años)
- Fracturas de bajo impacto previas: Si / No
- Antecedentes familiares de fractura de cadera: Si / No
- Actividad física: Si / No
- Ingesta adecuada de calcio diaria: Si / No
- Factores de riesgo cardiovascular:
 - Hipertensión arterial: Si/ No
 - Diabetes Mellitus: Si / No
 - Dislipemia: Si / No
 - Hábitos tóxicos: Fumador / hábito enólico / Ambos.
- Antecedentes cardiológicos:
 - Fibrilación auricular: Si / No
 - Cardiopatía isquémica previa: Si / No
- Antecedentes de neoplasia: Si / No (Especificar)
- Insuficiencia renal crónica

Datos cardiológicos:

- Fracción de Eyección (FEVI): (%)
- Escala funcional de la NYHA: I – IV
- Etiología de la insuficiencia cardiaca: isquémica / no isquémica / valvular

Datos de laboratorio:

Determinar niveles de: glucosa, Creatinina, Urea, LDL, HDL, triglicéridos, Calcio, Fósforo, Vitamina D, PCR, VSG, TSH, T4 libre, PTH, NT-proBNP, aldosterona, RANK, RANKL y osteoprotegerina.

(especificar por escrito)

Datos radiográficos:

- Presencia de fracturas en radiografía de columna dorsal: Si / No
- Presencia de fracturas en radiografía de columna lumbar: Si / No
- DEXA en cadera AP (DE: desviaciones estándar)
- DEXA columna lumbar (DE: desviaciones estándar)
- TBS en cadera
- TBS en columna lumbar

Datos farmacológicos: Corticoides, Aspirina, Digitálicos, Nitratos, Diuréticos tiazidas, Espironolactona, Diuréticos de Asa, Tiazolidionas, IECA, ARA-II, Estatinas, Beta-bloqueantes, Amiodarona, Anticoagulantes.

(Especificar por escrito)

16. BIBLIOGRAFÍA

1. van Diepen S, Majumdar SR, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. Heart Failure Is a Risk Factor for Orthopedic Fracture: A Population-Based Analysis of 16 294 Patients. *Circulation*. 2008 Nov; 118 (19): 1946-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936331>
2. Chiu CZ, Yeh JH, Shyu KG, Hou SM, Lin CL, Liang JA. Can osteoporosis increase the incidence of heart failure in adults? *Curr Med Res Opin*. 2017 Jun;33(6):1119-1125. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28301957>
3. Majumdar SR, Ezekowitz JA, Lix LM, Leslie WD. Heart failure is a clinically and densitometrically independent risk factor for osteoporotic fractures: population-based cohort study of 45,509 subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1179-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259058>
4. Lyles KW, Colon-Emeric CS. Does low bone mineral density cause a broken heart? *JACC Heart Fail*. 2014 Aug;2(4):390-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25023823>
5. Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vellido A, Guañabens Gay N, Peris P *et al*; Spanish Society of Rheumatology. [2011 Up-date of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis]. *Reumatol Clin*. 2011 Nov-Dec;7(6):357-79.
6. Valero JL, Muñoz ML, Chalmeta I, García MD, González L, Martínez I *et al*. Capítulo XX. Osteoporosis. *Enfermedades reumáticas. Actualización SVR*. Editores: Castellano JA, Román JA, Rosas JC, SVR. Valencia: Sociedad Valenciana de Reumatología; 2013: 795-820.
7. Åkesson K, Mitchell P. Capture the fracture: A global campaign to break the fragility fracture cycle [sede web]. Switzerland: International Osteoporosis Foundation; 2012. Disponible en www.iofbonehealth.org
8. Shevroja E, Lamy O, Kohlmeier L, Koromani F, Rivadeneira F, Hans D. Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *J Clin Densitom*. 2017 Jul - Sep;20(3):334-345. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28734710>
9. Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc*. 2008;67:157-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18412989>
10. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R *et al*. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*.

2013 Nov;72(11):1756-63. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3812859/>

11. Chen YH, Wu YW, Yang WS, Wang SS, Lee CM, Chou NK, Hsu RB, Lin YH, Lin MS, Ho et al. Relationship between bone mineral density and serum osteoprotegerin in patients with chronic heart failure. PLoS One. 2012;7(8):e44242.
12. Leistner DM, Seeger FH, Fischer A, Röxe T, Klotsche J, Iekushi K et al. Elevated levels of the mediator of catabolic bone remodeling RANKL in the bone marrow environment link chronic heart failure with osteoporosis. Circ Heart Fail. 2012 Nov;5(6):769-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936827>
13. García -Aranda Domínguez B, Sanz Trepiana L, Pérez Rial G. Insuficiencia Cardíaca. En: Aguilar Rodríguez F, Bisbal Pardo O, Gómez Cuervo C, de Lagarde Sebastián M, Maestro de la Calle G, Pérez-Jacoiste Asín MA *et al.* Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 7ª ed. Madrid: Univadis; 2012. P. 235-49.
14. Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV, Samura TA, Berezina TA, Zulli A *et al.* The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. Int J Clin Exp Med. 2015 Oct 15;8(10):18255-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26770427>
15. Rivera M, Taléns-Visconti R, Salvador A, Bertomeu V, Miró V, García de Burgos F *et al.* NT-proBNP levels and hypertension. Their importance in the diagnosis of heart failure]. Rev Esp Cardiol. 2004 May;57(5):396-402. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151773>
16. Makarović S, Makarović Z, Bilić-Ćurčić I, Milas-Ahić J, Mihaljević I, Franceschi M et al. Serum Osteoprotegerin in Patients with Calcified Aortic Valve Stenosis in Relation to Heart Failure. Acta Clin Croat. 2017 Dec;56(4):733-741. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590730>
17. Kamimura D, Suzuki T, Furniss AL, Griswold ME, Kullo IJ, Lindsey ML *et al.* Elevated serum osteoprotegerin is associated with increased left ventricular mass index and myocardial stiffness. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2017 Dec;18(12):954-961. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?cmd=HistorySearch&querykey=32>

18. Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, Palm S, Stalla GK, Lehnert H *et al.* Prognostic value of NT-pro-BNP and hs-CRP for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT study. *Clin Res Cardiol.* 2013 Apr;102(4):259-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288467>
19. Aluoch AO, Jessee R, Habal H, Garcia-Rosell M, Shah R, Reed G *et al.* Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep.* 2012 Dec;10(4):258-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915207>
20. Loncar G, Fülster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol.* 2013 Jan 10;162(2):77-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?cmd=HistorySearch&querykey=37>
21. Fohtung RB, Brown DL, Koh WJ, Bartz TM, Carbone LD, Civitelli R *et al.* Bone Mineral Density and Risk of Heart Failure in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 13;6(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28288973>
22. Terrovitis J, Zotos P, Kaldara E, Diakos N, Tseliou E, Vakrou S *et al.* Bone mass loss in chronic heart failure is associated with secondary hyperparathyroidism and has prognostic significance. *Eur J Heart Fail.* 2012 Mar;14(3):326-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22286155>
23. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine.* 2004 Feb;23(1):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15034190>
24. Brincat SD, Borg M, Camilleri G, Calleja-Agius J. The role of cytokines in postmenopausal osteoporosis. *Minerva Ginecol.* 2014 Aug;66(4):391-407. Review. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?cmd=HistorySearch&querykey=44>
25. Beveridge LA, Witham MD. Vitamin D and the cardiovascular system. *Osteoporos Int.* 2013 Aug;24(8):2167-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468072>
26. Bjelakovic G, Glud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG *et al.* Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database*

- Syst Rev. 2014 Jan 10;(1):CD007470. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24414552>
27. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):387-92. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?cmd=HistorySearch&querykey=49>
28. Fistera.com [Internet]. La Coruña: Elsevier; 1990- [Actualizada el 01/12/2010].
Disponible en: <https://www.fistera.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp>

