

Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF

The VINDICATE Study

K Klaus et al. *JACC*. 2016; 67

EFFECTOS DE LA VITAMINA D SOBRE LA FUNCIÓN
CARDÍACA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDÍACA CRÓNICA

Rodríguez, Sofía Gabriela
Residencia de Cardiología
Hospital C.Argerich

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) crónica secundaria a disfunción sistólica del VI es una patología frecuente, afectando a 5 millones de habitantes en EEUU.

La deficiencia de Vitamina D se asoció al desarrollo de IC crónica en numerosos estudios.

Aproximadamente el 90% de los pacientes con IC crónica poseen hipovitaminosis D, la cual podría impactar en la severidad de la enfermedad.

Los ensayos clínicos que estudiaron el tratamiento suplementario con Vitamina D en estos pacientes son, hasta la fecha, inconclusos.

Objetivo

- Describir la seguridad y eficacia del tratamiento suplementario a largo plazo con dosis elevadas de Vitamina D3 (colecalfierol), en pacientes con IC crónica secundaria a disfunción sistólica del VI.

Métodos

El presente estudio, VINDICATE (Vitamin D treating patients with Chronic Heart failure) es de carácter randomizado, doble ciego que incluyó 229 pacientes con IC crónica con FEV deteriorada y deficiencia de vitamina D, bajo tratamiento médico óptimo.

Métodos: Criterios de inclusión

- Síntomas estables (3 meses) en CFII ó CFIII según NYHA.
- FEVI \leq 45% bajo máximo tratamiento médico tolerado.
- Niveles de Vitamina D3 $<$ 20ng/ml (50nmol/l).

Métodos: Criterios de exclusión

- Pacientes que reciben o recibieron calcio u otros suplementos vitamínicos en últimos 3 meses.
- IC crónica debido a valvulopatías no tratadas.
- Anemia.
- Tirotoxicosis.
- Indicaciones existentes para suplementar Vitamina D (ej. Fractura por osteoporosis o síntomas de osteomalacia).
- Hiperparatiroidismo primario.
- Sarcoidosis
- Tuberculosis
- Linfoma
- Insuficiencia renal con TFG < 30 ml/min.

Métodos

- Los pacientes incluidos se dividieron en dos grupos: placebo o intervención a los cuales se administró 100µg colecalciferol en 2 comprimidos por día(4000UI diarias).
- Las dosis para suplementar Vitamina D se basaron en las guías publicadas para el tratamiento con Vitamina D con el objetivo de reemplazar requerimientos fisiológicos entre 75 y 250µg/día durante no menos de 9 meses, utilizando colecalciferol y realizando controles regulares de niveles séricos hasta alcanzar valores entre 40 y 64ng/ml (100 y 160nmol/).
- Estudios recientes demostraron los efectos adversos del hiperparatiroidismo en la IC crónica, por lo que las dosis elegidas suprimen la liberación de PTH.

Métodos

Punto final primario: diferencia entre ambos grupos en el test de caminata de 6 minutos(6MWT), al inicio y a los 12 meses.

Punto final secundario: cambios en función y estructura cardíaca.

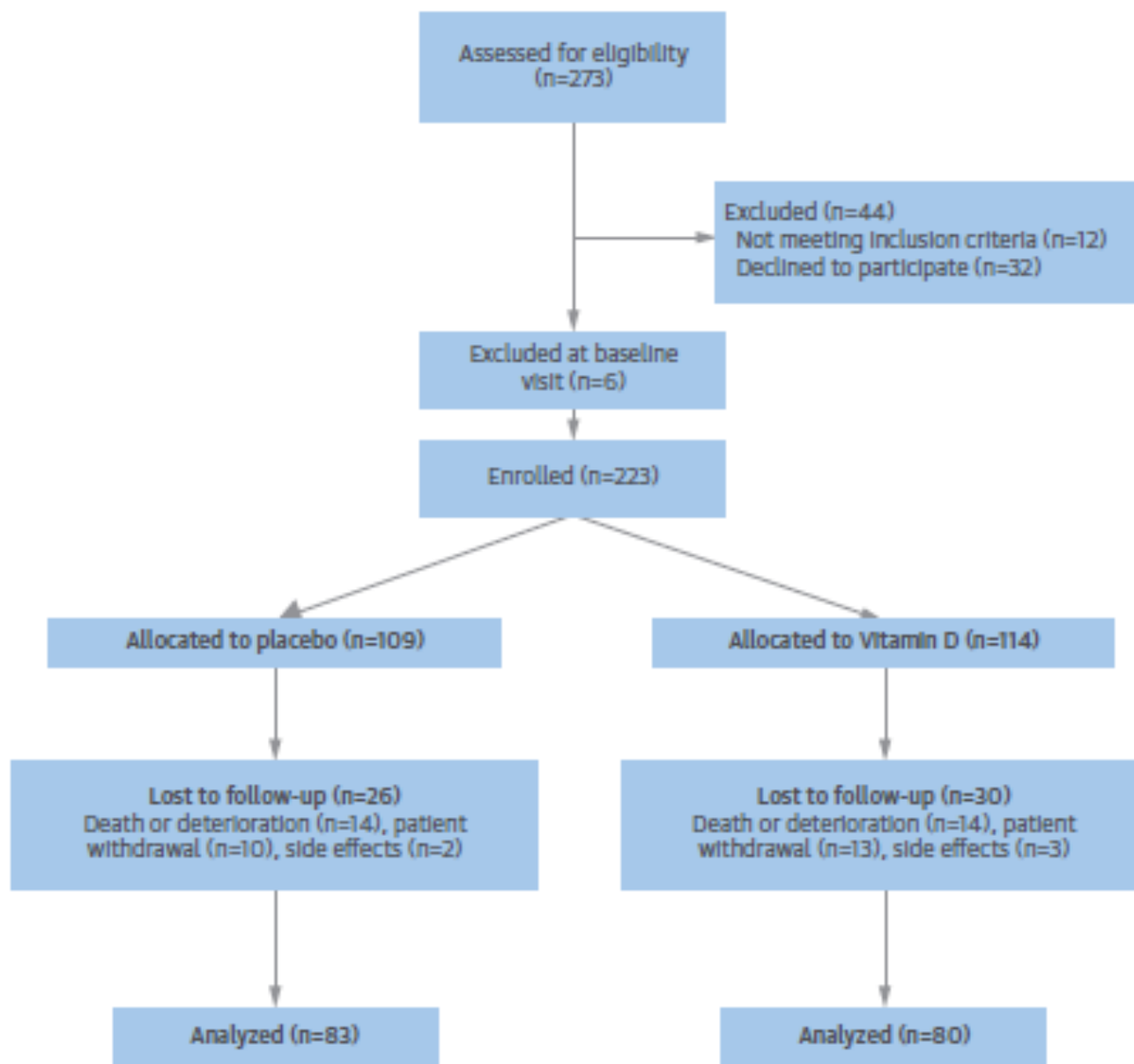
Puntos finales de seguridad: Se basaron en los niveles séricos de calcio, función renal y niveles de Vitamina D.

- Se definió hipervitaminosis D con valores de Vitamina D₃ >80ng/ml (>200nmol/l), deficiencia <20ng/ml (<50nmol/l) e hipercalcemia >2,6 nmol/l (10.4mg/dl).

Métodos

- Durante el estudio se realizaron los siguientes procedimientos:
 - Prueba de caminata por 6 minutos; al inicio y 12 meses.
 - Ecocardiograma; al inicio y 12 meses. FEVI por Simpson según criterios de ESC. Evaluados por 2 especialistas que desconocían el tratamiento.
 - Medición de niveles séricos de calcio, creatinina, vitamina D y PTH; al inicio, 3, 6, 9 y 12 meses.
 - RMN: al inicio y a los 12 meses (opcional de acuerdo a la preferencia del paciente)
- El seguimiento se realizó con visitas a los 3, 6, 9 y 12 meses en donde se realizaron análisis de laboratorio para evaluar la seguridad de la intervención.

FIGURE 1 Consort Diagram Demonstrating Patient Enrollment and Disposition for VINDICATE



VINDICATE – Vitamin D treating patients with Chronic heart failure.

**TABLE 1 Patient Demographics (VINDICATE) at Randomization:
Intention-to-Treat Population**

	Total (n = 163)	Placebo (n = 83)	Vitamin D (n = 80)
Male	129 (79.1)	62 (74.7)	67 (83.8)
Age, yrs	68.7 ± 13.10	69.0 ± 13.78	68.5 ± 12.45
Caucasian	146 (90.0)	74 (89.0)	72 (90.0)
Etiology			
Ischemic heart disease	94 (57.7)	50 (60.2)	44 (55.0)
Nonischemic cardiomyopathy	61 (37.4)	29 (34.9)	32 (40.0)
Valvular heart disease	8 (4.9)	4 (4.8)	4 (5.0)
Diabetes mellitus	37 (22.7)	20 (24.1)	17 (21.3)
BMI, kg/m ²	30.0 ± 11.41	30.3 ± 14.36	29.8 ± 7.26
NYHA functional class			
II	145 (89.0)	71 (85.5)	74 (92.5)
III	18 (11.0)	12 (14.5)	6 (7.5)
Beta blockers	155 (95.1)	79 (95.2)	76 (95.0)
ACEI/ARB	150 (92.0)	76 (91.6)	74 (92.5)
Furosemide dose, mg/day	61.4 ± 46.38	64.4 ± 52.07	58.6 ± 41.00
Digoxin	29 (18.0)	15 (18.3)	14 (17.7)
Spirolactone	83 (51.2)	41 (50.0)	42 (52.5)
Device (ICD or CRT)	48 (29.5)	27 (32.5)	21 (26.3)
Atrial fibrillation,	68 (45.0)	33 (42.9)	35 (47.3)
Baseline heart rate, beats/min	70.5 ± 13.10	72.7 ± 14.72	68.2 ± 10.86
Systolic BP, mm Hg	120.3 ± 20.81	122.9 ± 22.44	117.6 ± 18.74
Diastolic BP, mm Hg	71.2 ± 13.21	72.8 ± 14.96	70.0 ± 10.99
6-min walk test, m	292.9 (120.35)	283.7 (116.84)	302.2 (123.81)
LVEF %	26.1 ± 10.68	26.5 ± 10.62	25.6 ± 10.80
LVEDD, mm	57.8 ± 7.58	58.0 ± 6.49	57.6 ± 8.62
LVESD, mm	50.3 ± 8.50	50.7 ± 7.58	49.8 ± 9.42
LVEDV, mL	163.0 ± 66.60	164.1 ± 60.07	161.8 ± 73.58
LVESV, mL	115.4 ± 59.39	119.4 ± 53.30	111.0 ± 63.58
25(OH) Vitamin D, nmol/l	37.3 ± 22.56	36.4 ± 20.24	38.2 ± 24.81
Parathyroid hormone, pmol/l	11.4 ± 8.09	11.7 ± 7.50	11.0 ± 8.75
Creatinine, μmol/l	96 ± 29.3	94.4 ± 29.42	96.6 ± 29.26

Resultados

El suplemento vitamínico fue bien tolerado y alcanzó niveles séricos estables de vitamina D a los 3 meses, indicando excelente adherencia al tratamiento.

Los pacientes en la rama placebo, tuvieron concentraciones medias de vitamina D más bajas a los 12 meses que los pacientes en rama vitamina D. Esto, confirmaría la eficacia del tratamiento en normalizar los niveles de vitamina D.

El suplemento también normalizó valores de calcitriol a los 12 meses y suprimió niveles de PTH llevando a niveles mas bajos a aquellos asignados a recibir vitamina D que a placebo.

Resultados

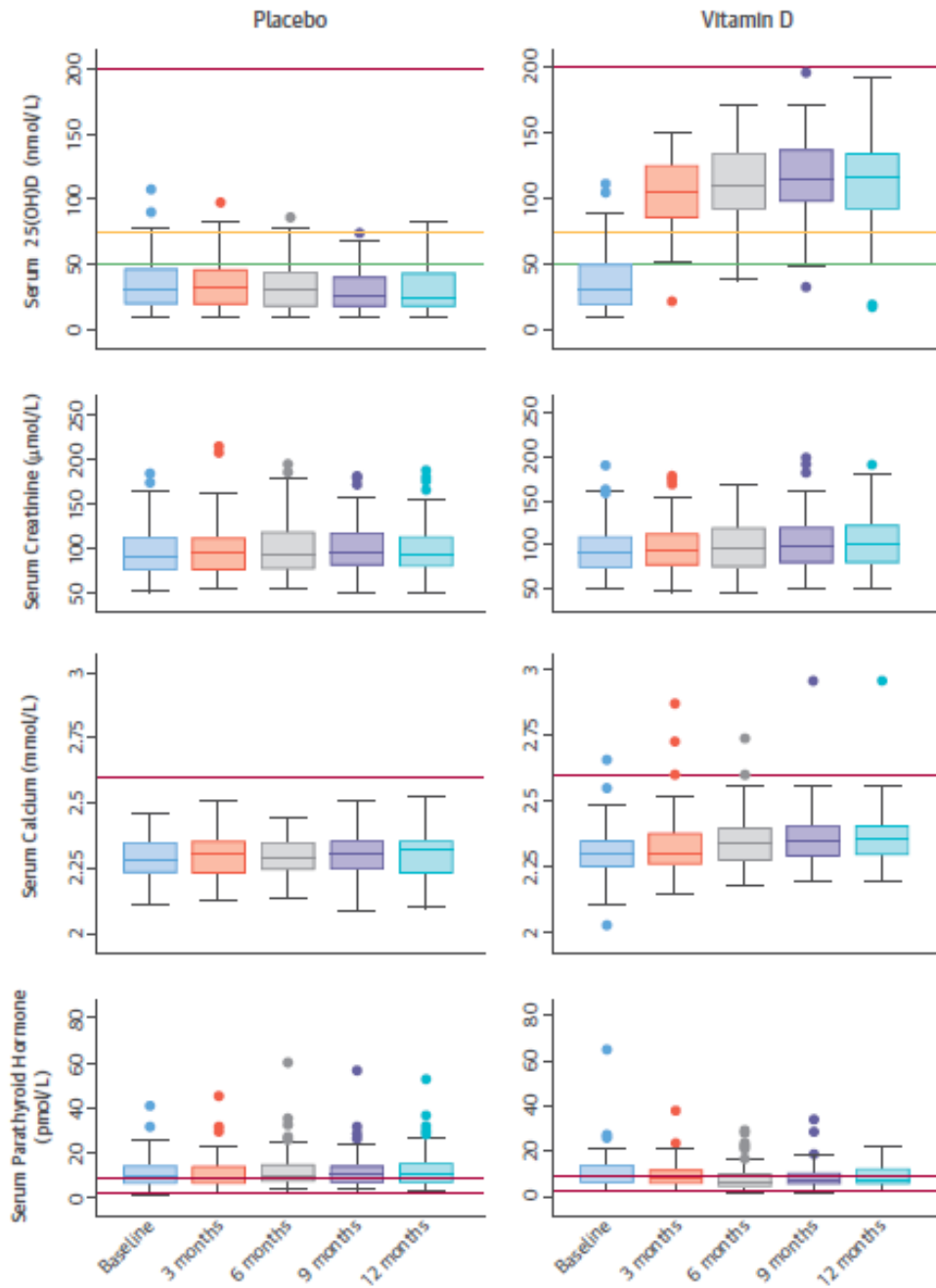
Ningún paciente sufrió hipervitaminosis ni requirió bajar la dosis de vitamina D.

Sólo un paciente que presentaba al inicio del estudio hipercalcemia en nivel limítrofe, presentó hipercalcemia persistente durante todo el estudio.

Se observó un paciente con hipercalcemia a los 3 meses de tratamiento, normalizando niveles a los 6 meses y durante el resto del estudio.

No hubo cambios relevantes en los niveles de creatinina ni se presentaron efectos adversos.

FIGURE 2 Median and Interquartile Ranges for Vitamin D, Creatinine, Calcium, and Parathyroid Concentrations at 3 Monthly Time Points in VINDICATE by Treatment Allocation



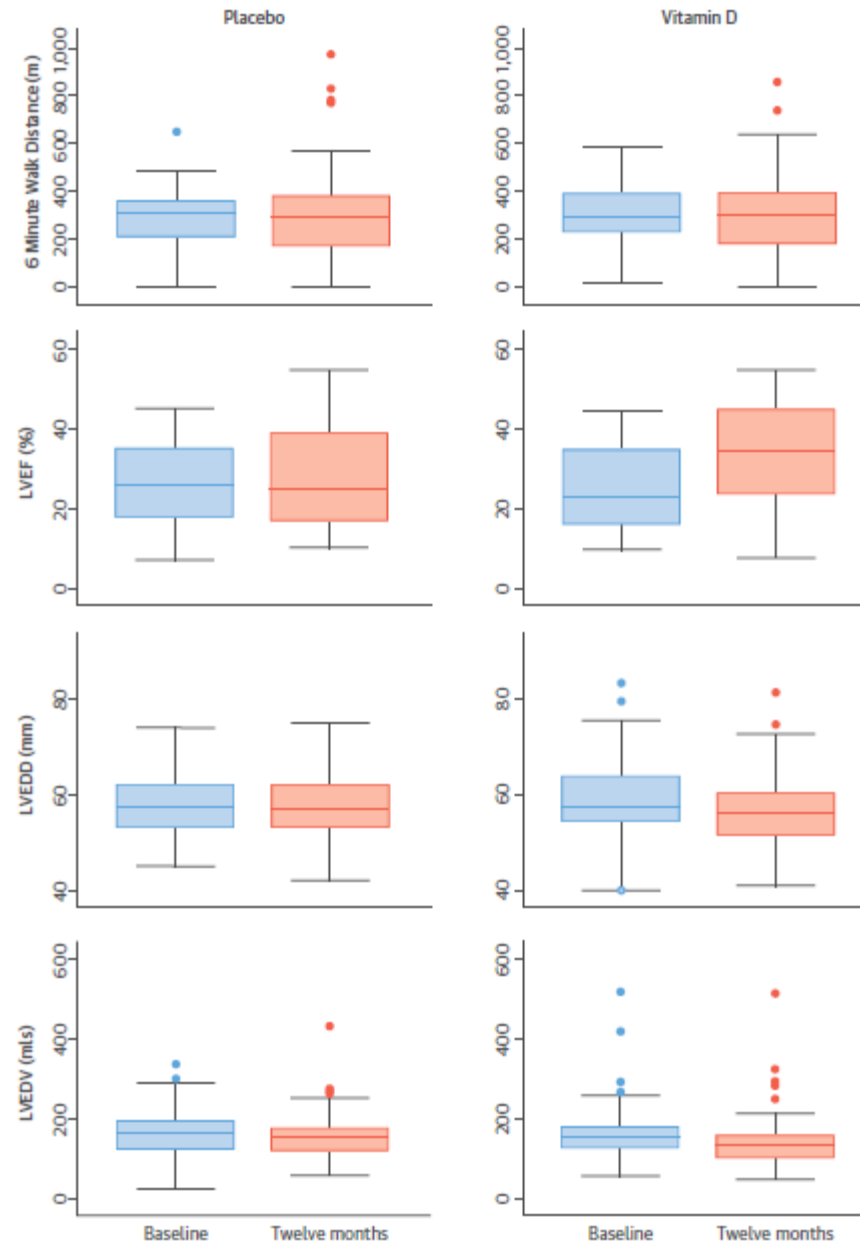
Resultados

12 meses de tratamiento con 4000UI diarias de colecalciferol, no mejoraron o preservaron la distancia en la 6MWT en estos pacientes.

Los pacientes en la rama que recibió vitamina D a los 12 meses tuvo una mejoría en la función ventricular izquierda evaluada a través del ecocardiograma, comparado al grupo placebo.

Se observó una relación dosis dependiente entre el incremento de los niveles de vitamina D y el incremento de la FEVI y, descenso en VFDVI.

FIGURE 3 Median and Interquartile Ranges for 6-Minute Walk Test Distance, and LVEF, LVEDD, and LVEDV Measured by Echocardiography at Baseline and Final Visit in VINDKATE by Treatment Allocation



LVEDD – left ventricular end-diastolic dimension; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; VINDKATE – Vitamin D treating patients with Chronic heart failure.

Resultados

- La participación en VINDICATE no incluía obligatoriamente la realización de RMN y, un tercio de los pacientes presentaban dispositivos cardiacos incompatibles con el estudio.
- Solo 69 pacientes fueron voluntarios a someterse a RMN. Los resultados fueron aún mas limitados por el abandono de numerosos pacientes, por lo que, solo en 34 de éstos se realizó RMN a los 12 meses.
- El análisis de los datos por este método demostró mejoría en la función cardiaca con Vitamina D.
- Sin embargo, no fue estadísticamente significativo probablemente debido a bajo poder estadístico.
- Se observó una relación dosis dependiente entre el incremento de Vitamina D y, reducción de VFD y VFS del VI.

Discusión

- El objetivo fue evaluar el efecto del tratamiento con altas dosis de vitamina D3 en pacientes con IC crónica secundaria a DSVI bajo tratamiento medico óptimo.
- Los resultados demuestran que dosis diarias de 4000UI de colecalciferol por 12 meses es segura, bien tolerada y no se asocia a efectos adversos.

Discusión

- No se observó diferencias en el PFP del 6MWT con el suplemento de Vitamina D.
- Se observó significancia estadística y mejoría clínica y pronóstica relevante en PFS de FEVI y dimensiones y volúmenes de VI. Esto sugiere que la vitamina D llevaría a remodelamiento reverso beneficioso.

TABLE 2 Change in Primary and Secondary Outcome Variables in VINDICATE at 12 Months Post-Randomization: Intention-to-Treat Population

Endpoint	Randomized Treatment	Mean Change After 12 Months	ANCOVA Difference in Mean Change	p Value
Primary outcome				
6-min walk distance, m	Placebo	10.10 (-20.77 to 40.96)	-24.11 (-65.81 to 17.60)	0.255
	Vitamin D	-12.56 (-40.80 to 15.68)		
Secondary outcomes				
LVEF, %	Placebo	1.36 (-0.38 to 3.11)	6.07 (3.20 to 8.94)	<0.001
	Vitamin D	7.65 (5.21 to 10.09)		
LVEDD, mm	Placebo	-0.08 (-1.25 to 1.10)	-2.49 (-4.09 to -0.90)	0.002
	Vitamin D	-2.45 (-3.70 to -1.21)		
LVESD, mm	Placebo	-0.99 (-2.31 to 0.33)	-2.09 (-4.11 to -0.06)	0.043
	Vitamin D	-2.72 (-4.52 to -0.92)		
LVEDV, ml	Placebo	-3.83 (-13.36 to 5.70)	-13.11 (-25.63 to -0.60)	0.040
	Vitamin D	-16.47 (-25.71 to -7.22)		
LVESV, ml	Placebo	-8.49 (-17.98 to 1.01)	-12.65 (-24.76 to -0.54)	0.041
	Vitamin D	-18.77 (-25.96 to -9.59)		

Values are mean change (95% confidence intervals); 95% significance shown in bold.

ANCOVA = analysis of covariance; other abbreviations as in Table 1.

Discusión

La vitamina D podría ser una opción terapéutica adicional, de bajo costo y segura para pacientes con ICC y podría tener efectos beneficiosos para múltiples aspectos de éste síndrome.

Estos pacientes frecuentemente presentan deficiencia de vitamina D y bajos niveles de ésta aumentan el riesgo de incidencia de ICC y, están asociados a enfermedad mas severa y con peor pronostico en casos de enfermedad establecida.

Discusión

A pesar de la publicación de estudios que exploraron diferentes formas y dosis de suplementar la vitamina D en pacientes con IC crónica, aún permanece incierto el beneficio de este abordaje terapéutico.

En una publicación anterior se asignó a 105 pacientes a recibir 100.000UI de vitamina D2 o placebo y se evaluaron a las 10 y 20 semanas, sin encontrar variaciones en 6MWT, con un leve deterioro de la calidad de vida.

La población estudiada fue heterogénea, incluyendo pacientes con y sin disfunción VI, sin tratamiento óptimo. Aquellos randomizados a vitamina D permanecieron deficientes sin supresión de PTH.

Discusión

Una característica fisiopatológica de la IC crónica consiste en el remodelado ventricular.

Las terapias actuales que mejoran la sobrevida en estos pacientes como IECAs, betabloqueantes, también han demostrado tener un efecto positivo en el remodelado ventricular retrasando el proceso o revirtiendo la dilatación del VI.

Estos resultados se observan a largo plazo. Resulta entonces plausible que la mejoría en la función ventricular demostrada por VINDICATE tenga el potencial de mejorar los resultados.

Discusión

El remodelado adverso del VI, es debido en parte a la actividad neurohormonal persistente, particularmente del SRAA.

La terapia con vitamina D reduciría la síntesis de renina y su actividad plasmática.

Limitaciones:

- Llevado a cabo en un solo centro
- No se estudiaron pacientes con FEY conservada.

Conclusión

El estudio VINDICATE ha demostrado que la terapia con Vitamina D en altas dosis es segura, bien tolerada, y asociada a una mejoría clínica relevante en la función cardíaca de pacientes con IC crónica bajo tratamiento médico óptimo.

Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF

The VINDICATE Study

K Klaus et al. *JACC*. 2016; 67

EFFECTOS DE LA VITAMINA D SOBRE LA FUNCIÓN
CARDÍACA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDÍACA CRÓNICA

Rodríguez, Sofía Gabriela
Residencia de Cardiología
Hospital C.Argerich