


Niveles sanguíneos de vitamina d en pacientes hipertensos con presión arterial elevada, e hipertensos con normotensión en un control ambulatorio

Blood levels of vitamin d in hypertensive patients with high blood pressure, and hypertensives with normotension in an ambulatory control

Daniela María Cocciarini¹  Roxana Mondino^{1,2}

1. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Maestría de Hipertensión

2. Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Servicio de cardiología

Correspondencia: Daniela María Cocciarini Email: danicocci@gmail.com

Resumen

El déficit de VIT D últimamente se ha relacionado con patologías no músculo esqueléticas, como infecciosas, autoinmunes y cardiovasculares; entre ellas la HTA.

Hay evidencia que sugiere que los niveles de VIT D están relacionados inversamente con la presión arterial y el riesgo de desarrollar HTA. Otros estudios asocian este déficit con incremento de mortalidad cardiovascular.

El desafío nuestro fue evaluar si el déficit de VIT D es mayor en pacientes hipertensos con presión arterial (PA) elevada, que en hipertensos con normotensión en consultorio, mediante un estudio prospectivo, de dos (2) años de duración, con pacientes entre 33 y 85 años recibidos en consultorio externo de clínica médica, donde se realizó la toma tensión arterial y se dosó nivel sanguíneo de VIT D.

Se pidió el consentimiento a cada uno de ellos, aclarando que el objetivo era meramente académico y no recibieron remuneración alguna por su participación.

Al analizar los niveles de VIT D, se observó que entre los pacientes con HTA con PA elevada, solo el 38,1% poseían valores de VIT D > 20, mientras que en los HTA con normotensión, ese porcentaje era de 70,59% (p=0.0048).

Palabras clave: vitamina D (VIT D); hipertensión arterial (HTA); renina-angiotensina-aldosterona (RAAS); enfermedad cardiovascular (ECV); parathormona (PTH).

Abstract

Lately, VIT D deficiency has been related to non-musculoskeletal pathologies, such as infectious, autoimmune and cardiovascular diseases, including hypertension.

There is evidence that suggests that VIT D levels are inversely related to blood pressure and the risk of developing hypertension. Other studies associate this deficit of VIT D with increased cardiovascular mortality.

Our challenge was to evaluate whether the VIT D deficit is greater in hypertensive patients with high blood pressure (BP) than in hypertensive patients with normal BP in the office, through a prospective study of two (2) years duration, with patients between 33 and 85 years received in the outpatient clinic of a medical clinic, where blood pressure was taken and the blood level of VIT D was measured.

Their consent will be requested, clarifying that the objective is merely academic and that they will not receive any remuneration for their participation.

When analyzing the VIT D levels, it was observed that among the patients with HBP with elevated BP, only 38.1% had VIT D values > 20, while in the HBP with normotension, this percentage was 70.59% (p=0.0048).

Keywords: vitamin D (VIT D); high blood pressure (HBP); renin-angiotensin-aldosterone (RAAS); cardiovascular disease (CVD); parathormona (PTH).

Introducción

La Hipertensión arterial esencial (HTA) es una de las enfermedades más prevalentes del mundo y cuenta con alrededor de 7,5 millones de muertes por año (13% de todas muertes en el mundo). Es también una de las enfermedades cardiovasculares de mayor morbilidad¹. La HTA incrementa el riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal y enfermedad arterial periférica²⁻³.

De acuerdo a la Organización Mundial de la salud (OMS), uno de cada tres adultos tiene incremento de la presión arterial, condición que causa la mitad de las muertes por accidente cerebrovascular (ACV) e Insuficiencia cardíaca (IC) en el mundo¹.

La HTA esencial es una enfermedad caracterizada por un desbalance entre el tono vascular y el gasto cardíaco de origen multifactorial. El gasto cardíaco está determinado por el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. Por su parte, el volumen está relacionado con la contractilidad miocárdica y el tamaño del compartimiento vascular. La resistencia periférica o tono está determinada por cambios anatómicos y funcionales en pequeñas arterias y arteriolas²⁻³. Entre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la HTA esencial enumeramos:

Genéticos: La HTA es frecuentemente encontrada en miembros de una misma familia, y el riesgo de transmitirla a la descendencia es mayor si ambos padres lo son. Varios estudios sugieren que 60% es hereditaria y 40% ambiental²⁻³.

Sobreactividad del SNS: Los mecanismos tanto periféricos como centrales de activación del sistema nervioso, están involucrados en el incremento de la actividad simpática⁴⁻⁵.

Alteración en los mecanismos renales de natriuresis por presión: Donde el balance de sodio se mantiene a expensas del incremento de la tensión arterial para eliminar el exceso del mismo⁶⁻⁷.

Disfunción endotelial: Está caracterizada por deficiencia o inactivación del óxido nítrico, con aumento de factores constrictivos y disminución

de la relajación. La función del endotelio es la mayor defensa frente a aterosclerosis e HTA⁸⁻⁹.

Mecanismos hormonales: El sistema renina angiotensina aldosterona es uno de los mayores responsables de la génesis de la HTA¹⁰.

Otros: Por ejemplo, se pueden nombrar la obesidad, síndrome metabólico, hiperuricemia, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), género, raza, factores ambientales y hasta déficit vitamínicos como el déficit de Vitamina D (VIT D).

Estos factores han sido estudiados y se han evaluado diferentes estrategias terapéuticas, aunque la incidencia de HTA continúa creciendo y los objetivos de tratamiento muchas veces fracasan²⁻³. Entre los nuevos factores etiológicos se plantea el déficit de VIT D como contribuyente a la falta de respuesta terapéutica adecuada.

Se calcula que el déficit de VIT D en población general es del 30-50%, lo que representa un importante problema de salud.

La deficiencia de VIT D se ha ligado a varias enfermedades que incluyen¹¹:

• **Enfermedades músculo esqueléticas:** raquitismo, fracturas óseas, osteomalacia, osteopenia, debilidad muscular¹².

• **No esqueléticas**¹³ Incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad cardíaca congestiva (ICC)¹⁴, empeoramiento de la función sistólica y diastólica¹⁵, infarto de miocardio¹⁶, enfermedad vascular periférica¹⁷, HTA¹⁸, enfermedades infecciosas e inflamatorias como tuberculosis, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple enfermedades inflamatorias intestinales, otras como depresión, déficit cognitivos, obesidad, diabetes, síndrome metabólico y resistencia a la insulina, entre otras¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²².

La VIT D es una hormona liposoluble, que se sintetiza de manera endógena en su mayoría a través de rayos ultravioleta B (UVB) del sol. El 10 a 20% se adquiere de la dieta. La VIT D surge de 2 prohormonas. Por un lado, colecalciferol (D3), que es sintetizada por la piel, y por el otro,

ergocalciferol (D₂) que está presente en algunos alimentos.

El colecalfiferol es catalizado por exposición solar, partiendo del 7-dehidrocolesterol que es transformado a pre-vitamina D₃, y luego se isomeriza a colecalfiferol. Ambas prohormonas son transportadas por una glucoproteína transportadora de vitamina D (DBP), debiendo sufrir dos hidroxilaciones para activarse. La primera en el hígado, dando la 25(OH) D₃. y la siguiente en el túbulo proximal renal, donde la 25(OH) D₃ se convierte por la enzima 1-alfa-hidroxilasa (1 α -OHasa) en 1,25-dihidroxicolecalfiferol 1,25(OH)₂ D₃, conocida como calcitriol, siendo esta la forma activa.

También hay 1- α -OHasa extrarrenales, que convierten la 25(OH) D₃ en 1,25(OH)₂ D₃ para que funcione como hormona paracrina o autocrina¹², como sucede en páncreas, donde su déficit produciría alteración en la secreción de insulina e insulinoresistencia.

La 1,25(OH)₂ D₃ circulante ingresa a célula objetivo, se une al receptor de VIT D (VDR), que es intracelular, y estimula al VDR a heterodimerizarse con receptor retinoide X (RXR). Así el complejo VDR-RXR se une al sitio regulador en la región promotora del ADN, aumentando la transcripción de genes regulados por VIT D²³. Estos VDR se encuentran en distintos tejidos y células del organismo.

Las funciones clásicas reguladas por VIT D incluyen genes para la mineralización ósea y transporte de calcio en intestino²⁴, y las no clásicas incluyen genes para la inmunidad innata, proliferación del cáncer, función muscular y proliferación de células endoteliales²⁵.

La mejor medición de la VIT D es su metabolito intermedio, la 25 hidroxicolecalciferol, 25(OH) D₃ antes que la 1,25(OH)₂ D₃, por varias razones:

- 1) Su vida media es más larga (3 semanas vs 8 hs)
- 2) La concentración es 1000 veces mayor en la circulación, en comparación con la 1,25(OH)₂ D₃ (ng/ml vs pg./ml)
- 3) La producción de 1,25(OH)₂ D₃ está principalmente bajo la influencia de PTH, que regula los niveles de calcio, pudiéndose mal interpretar los resultados. La producción de 1,25(OH)₂ D₃, está principalmente bajo la influencia de PTH, que regula los niveles de calcio, así los niveles de 1,25(OH)₂ D₃ podrían elevarse en individuos con déficit severo de VIT D para mantener los niveles de calcio normales en suero. El déficit de VIT D se ha considerado últimamente entre las probables causas de HTA. Varios hallazgos epidemiológicos parecen

sugerir que valores bajos de VIT D se asocia con malos resultados cardiovasculares²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻¹³⁻³⁰⁻³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶.

Se han propuesto varios mecanismos protectores de la VIT D, ya sean si los pacientes presentan enfermedad cardiovascular (ECV), o están en riesgo de desarrollarla. Estos incluyen regulación negativa de la secreción de renina, efectos directos sobre corazón y vasculatura, disminución de hormona paratiroidea (PTH), depósito calcio en las de las células músculo liso vascular y mejoras en el control glucémico (37-38-39.) Esto se realizó en estudios preclínicos, pero muy poco en trials clínicos.

La VIT D interviene en la actividad del Sistema Renina – angiotensina (SRA) actuando como un inhibidor endógeno del mismo, con la consecuente disminución de la síntesis de renina, y, por ende, de la tensión arterial⁴¹. El SRA intrarrenal es activado cuando hay déficit de VIT D, causando injuria renal, induciendo factores profibróticos y activando la cascada³¹.

La VIT D juega un rol importante en el tono vascular, aumentando la concentración de calcio en las células del músculo liso. Este calcio intracelular genera una inhibición de la síntesis de renina en el aparato yuxtglomerular. La regulación hormonal del sodio por el SRA y la regulación hormonal del calcio, actúan como factores interdependientes en el proceso de HTA. Hay estudios que apuntan que la 1,25(OH)₂ D₃ inhibe marcadores profibróticos in vitro, sugiriendo que la VIT D tiene efecto directo en la vasculatura en respuesta a injuria⁴³. Otros mostraron una correlación positiva entre la VIT D y la complacencia arterial, medida por dilatación del flujo arteria braquial, y una correlación negativa con velocidad de onda del pulso⁴⁴.

Está demostrado que el déficit de VIT D favorece el estrés oxidativo⁴⁵, la disfunción endotelial y una disminución de producción de prostaglandinas⁴⁶.

Las concentraciones de 25(OH) D₃ aceptadas como beneficiosas se observan con valores > 30ng /ml. La insuficiencia con niveles entre 21 ng/ml y 30 ng/ml, mientras que cifras \leq 20 ng/ml indican deficiencia⁴⁷⁻¹²⁻⁴⁸.

Parece consistente su asociación con los niveles de presión sanguínea, aún después de ajustar todos los factores confusores relevantes como factores de estilo de vida y peso corporal¹⁸⁻¹⁹.

El estudio aquí presentado, fue desarrollado para determinar si el déficit de VIT D tiene relevancia, tanto en pacientes HTA con normotensión, como en pacientes hipertensos con PA elevada, en consultorio externo.

La triste realidad con respecto al mal control de la tensión arterial en la población general, nos enfrenta a estudiar nuevos horizontes e investigar posibles beneficios con respecto a su tratamiento, saliendo de lo convencional.

Objetivo

- Evaluar si existen diferencias entre niveles de VIT D en pacientes hipertensos con PA elevada, e hipertensos con normotensión, en consultorio externo.
- Determinar la proporción de pacientes hipertensos con PA elevada.
- Evaluar la función renal en ambas ramas del estudio.

Materiales y métodos

El estudio fue observacional, transversal, prospectivo, en el ámbito de atención primaria. Se incluyeron pacientes entre 33 y 85 años de edad, recibidos en consultorio externo de clínica médica en forma consecutiva, con diagnóstico previo de HTA, considerándose HTA con normotensión en consultorio a aquellos con cifras $\leq 140/90$, e HTA con PA elevada a los que tuviesen $\geq 140/90$.

Se solicitó previa firma a cada paciente de un consentimiento informado.

Los criterios de HTA se definieron según los criterios de las guías Sociedad Europea de Hipertensión 2018.

Tabla 1. Clasificación de hipertensión.

Clasificación	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)
Optima	<120	Y	<80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal Alta	130-139	Y/o	85-89
Hipertensión, Estadio 1	140-159	y/o	90-99
Hipertensión, Estadio 2	160-179	y/o	100-109
Hipertensión Estadio 3	≥ 180	y/o	≥ 110
Hipertensión Sistólica aislada	≥ 140	Y	<90

Nosotros medimos los valores de VIT D sanguíneos luego de un ayuno nocturno de 8 horas, usando inmunodiagnóstico ELISA. Se consideraron los siguientes valores, considerándose en déficit e ideal para nuestro trabajo:

Déficit $< = 20$ ng/ml

Insuficiente 21-30 ng/ml

Óptimo > 30 ng/ml

Criterios inclusión

Pacientes de ambos sexos, entre 33 y 85 años. Hipertensión arterial según criterios definidos por Sociedad Europea Hipertensión 2018.

Criterios de exclusión

Ingesta de VIT D y /o sus precursores como ácidos grasos omega 3

Aporte de calcio exógeno

Exposición prolongada a radiación ultravioleta (artificial o natural), UVB.

Fumadores activos con consumo las siete horas previas a consulta.

Pacientes que hayan cambiado su medicación antihipertensiva cuatro (4) semanas antes de la consulta.

Embarazadas

Se midió la tensión arterial en tres oportunidades, con diferencia de 1-2 min. Se consideraron las últimas dos tomas, de donde se sacó un promedio de la tensión arterial sistólica (TAS) y la tensión arterial diastólica (TAD).

Para realizar esta medición, se utilizó un dispositivo automático, oscilo métrico (OMRON-HEM 7121), validado, con manguito de presión estándar (12-13 cm de ancho y 35 cm de largo) para la mayoría de los pacientes.

La posición del paciente fue sentada, con el brazo a nivel del corazón, la espalda apoyada para evitar incrementos de presión arterial dependientes de la contracción muscular y los pies apoyados en piso. Se indicó no hablar mientras se esté controlando la misma.

Se instruyó a los pacientes para evitar la actividad física extenuante, la ingesta de bebidas y alimentos (salvo agua) y el consumo de drogas que pudieran afectar la presión arterial y cigarrillo, al menos una hora antes de la medición.

Se analizaron las siguientes variables : edad (en años), sexo, (masculino/femenino), tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg y tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg, índice masa corporal (BMI), normo peso^{18,5-24,9}, sobrepeso^{25-29,9}, obesidad grado1^{30-34,9}, grado 2^{35-39,9}, grado 3 (mayor o igual 40), consumo actual tabaco (SI/NO), creatinina sanguínea (mg/dl), filtrado glomerular medido por CKD EPI y MDRD 4 calculado por Qx calculate, dosaje sanguíneo VIT D por ELISA. (Ng/ml). (≤ 20 , entre 21 y 30 o > 30).

Ecuación MDRD-4 IDMS:

$EFG = 175 \times (\text{creatinina}/88,4) - 1,154 \times (\text{edad}) - 0,203 \times$

$(0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

Ecuación CKD-EPI:

Para mujeres:

Si creatinina $\leq 0,70$ mg/dl

$EFG = 144 \times ([\text{creatinina}/88,4/0,7] - 0,329) \times 0,993^{\text{edad}}$

Si creatinina > 0,70 mg/dl
 $EFG = 144 \times \left(\frac{\text{creatinina}}{88,4/0,7} - 1,209 \right) \times 0,993^{\text{edad}}$

Para varones:

Si creatinina ≤ 0,90 mg/dl:
 $EFG = 141 \times \left(\frac{\text{creatinina}}{88,4/0,9} - 0,411 \right) \times 0,993^{\text{edad}}$

Si creatinina > 0,90 mg/dl
 $EFG = 141 \times \left(\frac{\text{creatinina}}{88,4/0,9} - 1,209 \right) \times 0,993^{\text{edad}}$

Análisis estadístico

Con los datos recopilados de las historias clínicas (o de registros) se creó una base de datos de tipo Excel, la que posteriormente se utilizó para los procesamientos estadísticos. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de centralización y dispersión (media y desvío estándar), y para las variables categóricas se calcularon las distribuciones absolutas y porcentuales. Se aplicaron test de Mann Whitney o T de Student en la comparación de medias (previa aplicación de test de normalidad de Shapiro Wilks) y test de chi-cuadrado en la correlación de variables categóricas. En todos los casos se utilizó un nivel de significancia igual a 0,05. Para los procesamientos estadísticos se utilizó el soft estadístico InfoStat (v.2020). Los resultados se presentan en forma de gráficos o tablas según corresponda.

Consideraciones éticas

Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas data).

El protocolo del presente trabajo se presentó ante el Dr. Fernando Pizarro, Director Médico de la Institución Médica, GENUS, para su evaluación, autorización y consideración de la necesidad de que sea evaluado por otro orden ético.

Para realizar el trabajo científico de investigación, se siguieron los lineamientos de la Declaración de Helsinki, Finlandia, de la Asociación Médica Mundial

Resultados

La muestra final estuvo conformada por un total de n=76 pacientes recibidos en consultorio externo de clínica médica con diagnóstico de

hipertensión ya realizado. La mayoría eran de sexo femenino, representando el 64,5% del total (Figura 1). En cuanto a la edad, la media fue de 61,4 años (DE=11,8), todos los valores comprendidos entre 33 y 85 años como máximo.

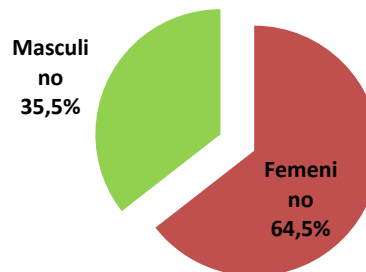


Figura 1. Distribución de la muestra según sexo (n=76).

El análisis del índice de masa corporal (IMC), indicó que el 43,4% de estos pacientes tenían sobrepeso (IMC entre 25 y 30 kg/m²) y un 31,6% con algún tipo de obesidad (Figura 2). Solo 1 de cada 4 pacientes era normopeso.

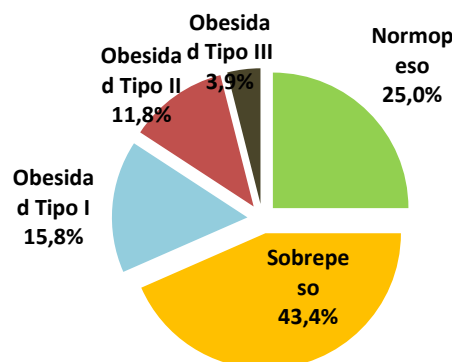


Figura 2. Distribución de la muestra según IMC (n=76).

En cuanto al hábito tabáquico la mayoría no era fumador (Figura 3). Solo un 10,5% del total era actualmente tabaquista.

El 50% de los pacientes presentaba una TAS ≥140 mmHg (Figura 4), y un 36,84% un valor de TAD ≥90 mmHg (Figura 5).

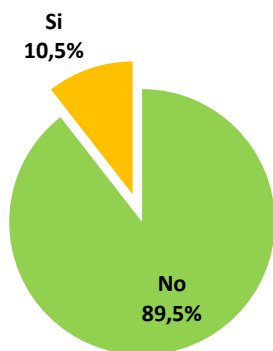


Figura 3. Distribución de la muestra según tabaquismo (n=76).

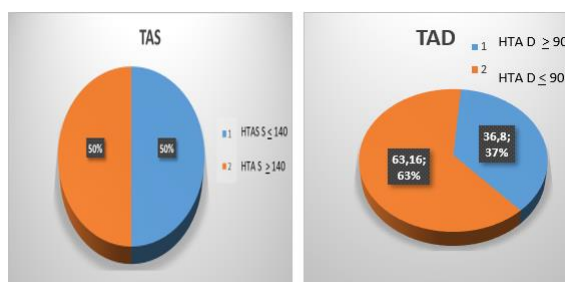


Figura 4. Distribución de la muestra según TAS (n=76). **Figura 5.** Distribución de la muestra según TAD (n=76).

Los valores medios de las tensiones arteriales fueron iguales a 139,2 mmHg (DE=17,3) para TAS (Tabla 1), y de 86,4 mmHg (DE=11,7), para la TAD.

Tabla 1. Estadísticas de TAS y TAD (n=76)

Variable	Media	D.E.	Mínimo	Máximo
TAS (mmHg)	139,2	17,3	110	215
TAD (mmHg)	86,4	11,7	60	117

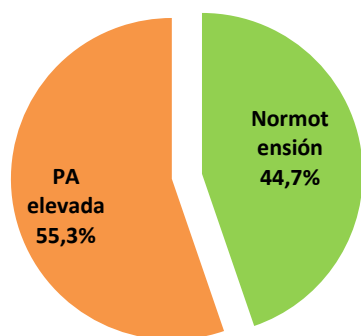


Figura 6. Distribución de la muestra según HTA (elevada o normotensión) (n=76).

El 55,3% de los pacientes eran pacientes con PA elevada.

En la Tabla 2, se muestran los valores de medias y desvío estándar (DE) de las variables de laboratorio. La creatinina media de esta muestra de pacientes fue de 0,99 mg/dl (DE=0,21). La

VIT D media fue de 23,3 ng/ml (DE=11,1). Además, fue normal en el 52,6% de los casos (con valores >20) y óptima en el 13,2% (con valores >30).

Tabla 2. Estadísticas de Creatinina, CLCR CKD, CLCR MDRD y Vitamina D (n=76).

Variables	Media	D.E.	Mínimo	Máximo
Creatinina (mg/dl)	0,99	0,21	0,52	1,53
CLCR CKD-EPI (ml/min)	71,0	18,6	40,1	108,6
CLCR MDRD (ml/min)	72,2	21,4	42,4	139,7
Vitamina D (ng/ml)	23,3	11,1	5	90

Correlaciones de grupos con HTA con PA elevada y normotensión

Al correlacionar la condición de HTA con normotensión con el sexo de los pacientes, se verificó que las proporciones de hombres y mujeres fueron similares dentro de cada grupo de pacientes, por ejemplo, en el grupo de HTA con PA elevada, el 66,7% eran mujeres y en el de HTA con normotensión, era el 61,8% (Tabla 3), la diferencia entre estos porcentajes no fue estadísticamente significativa ($p=0,657$). Tampoco se halló diferencia entre las categorías del BMI ($p=0,495$), ni con el tabaquismo ($p=0,663$).

En cuanto a las tensiones arteriales, tanto la categorización de la TAD como de la TAS, mostraron un resultado estadísticamente significativo: en el grupo de pacientes hipertensos con PA elevada, el 66,7% tenía una TAD ≥ 90 y el 90,5% una TAS ≥ 140 . Un 57,1% de los no controlados, tenían ambas tensiones alteradas. En el grupo de pacientes hipertensos con normotensión, NO hubo pacientes con TAD ≥ 90 ni TAS ≥ 140 .

Tabla 3. Correlaciones entre sexo, IMC, TAD y TAS según grupos de pacientes hipertensos con PA elevada y normotensos

Variables	Categoría	HIPERTENSION ARTERIAL				p-valor
		CON PA ELEVADA (n=42)		CON NORMOTENSION (n=34)		
		Cantidad de pacientes	Porcentaje	Cantidad de pacientes	Porcentaje	
SEXO	Femenino	28	66,7%	21	61,8%	0,657
	Masculino	14	33,3%	13	38,2%	
BMI	Normopeso	11	26,2%	8	23,5%	0,495
	Sobrepeso	15	35,7%	18	52,9%	
	Obesidad Tipo I	9	21,4%	3	8,8%	
	Obesidad Tipo II	5	11,9%	4	11,8%	
	Obesidad Tipo III	2	4,8%	1	2,9%	
Tabaquismo	No	37	88,1%	31	91,2%	0,663
	Si	5	11,9%	3	8,8%	
TAD	<90	14	33,3%	34	100,0%	0,0001
	≥90	28	66,7%	0	0,0%	
TAS	<140	4	9,5%	34	100,0%	0,0001
	≥140	38	90,5%	0	0,0%	

Para el caso de las variables continuas, no se hallaron diferencias significativas entre las medias (Tabla 4), salvo para la VIT D ($p=0,001$). En el grupo de pacientes hipertensos con PA elevada, la media fue de 20,0 mg/ml y en el grupo

de normotensos, este parámetro fue de 27,4 mg/ml.

Tabla 4. Comparación de edad, parámetros de laboratorio según grupos de pacientes hipertensos con PA elevada y normotensos

Variables	HIPERTENSION ARTERIAL				p-valor
	CON PA ELEVADA (n=42)		CON NORMOTENSIÓN (n=34)		
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	59,7	12,1	63,6	11,2	0,202
Creatinina (mg/dl)	0,97	0,22	1,02	0,21	0,391
CLCR CKD-EPI (ml/min)	73,3	20,3	68,1	16,2	0,358
CLCR MDRD (ml/min)	75,2	24,4	68,7	16,5	0,418
Vitamina D (mg/ml)	20,0	7,0	27,4	13,7	0,001

Al analizar los niveles de vitamina D (Figura 7), se observó que entre los pacientes con hipertensos con PA elevada, solo en 38,1 % poseían valores de vitamina D >20 ng/ml, mientras que en hipertensos con normotensión, ese porcentaje es de 70,59%, siendo esa diferencia estadísticamente significativa con una (p=0,0048).

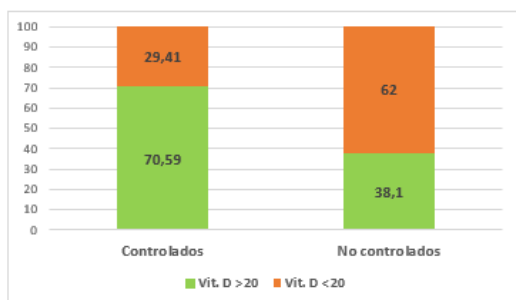


Figura 7. Valores de Vit D según HTA con PA elevada e HTA con normotensión (p=0,0048)

Discusión

En nuestro trabajo los hallazgos se comparan con los encontrados en el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), donde realizaron una encuesta entre 1988-1994; Martins et. al. Se realizó un estudio transversal con pacientes >20 años (n=15088), donde examinaron la prevalencia de hipertensión (HTA) y niveles de VIT D dividiendo en cuartiles según los valores de esta. Se concluyó que aquellos que tuvieron VIT D <21ng/ml mostraron 20,46% de HTA y valores >37ng/ml solo el 15 % era HTA, observándose prevalencia positiva para HTA⁴⁷.

Scragg et. al. usaron el NHANES III, se excluyeron pacientes ya medicados y se ajustó por variables confusoras (n=12644). Ambos estudios encontraron relación inversa entre HTA y nivel VIT D, la fuerza de ellos se basó en tamaño de muestra. (48).

El estudio Tromso reporta una asociación entre niveles de VIT D e HTA durante un seguimiento de 14 años, los pacientes que tuvieron VIT D

<16,6 ng/ml tuvieron presión arterial sistólica (PAS) > 3,6 mmhg que aquellos con VIT D >25. (49).

Por otro lado, Forman et. al. en análisis prospectivo estudió la relación entre niveles de VIT D y riesgo de desarrollar HTA, 613 fueron masculinos y 1198 femeninos, seguidos entre 4 a 8 años. Los hombres con VIT D <15ng/ml tenían riesgo de desarrollar HTA 6,13 veces superior a los que presentaban VIT D >30 ng/ml, y las mujeres riesgo de 2,67 veces. (50).

En contraposición a esto, algunos trials clínicos randomizados de suplementación con VIT D, en pacientes hipertensos como DAYLIGHT trial (51) y STYRIAN trial (52), fueron estudios importantes con gran número de pacientes, n=534 y n=200, pero en ninguno se encontró cambios en presión arterial luego de la suplementación con VIT D.

Un estudio a favor de la suplementación de VIT D, fue a pacientes tratados con nifedipina, asociar 2000u día de VIT D por 6 meses, donde tuvo una disminución significativa de PAS de 6,2 mmhg y PAD 4,2 mmhg. (53).

También encontramos relación con RENATA 2, donde se estudió la prevalencia de HTA en Argentina en 2016, con n=5931 pacientes, el cual concluye que el 55,5% de pacientes eran HTA tratados, siendo los controlados 43,6% HTA controlados y 56,4% HTA no controlados. En el presente trabajo, la muestra fue menor, n=76 ptes, donde el 55,3% eran hipertensos con PA elevada y el 44,7% hipertensos con normotensión, observando la correspondencia entre ambos estudios con respecto al control de la tensión. (54).

Los resultados son discordantes, encontrándose inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (RASS) en algunos de ellos luego del tratamiento con VIT D mientras que en otros no ha habido mejoría luego de suplementación con la misma.

Sin embargo, los estudios en esta área muestran resultados contradictorios, en parte atribuido a trabajos con poco valor estadístico, y a múltiples variantes.

Se necesitan análogos de VIT D con alta sensibilidad de interactuar en VDR que pueda disminuir la tensión arterial, al igual que evaluar si el tratamiento con VIT D podría tener sinergia sobre los fármacos antihipertensivos actuales, que pudiesen ayudar a lograr los objetivos terapéuticos de la misma.

La debilidad de nuestro estudio quizás fue no haber tenido en cuenta el tiempo de diagnóstico de HTA, drogas utilizadas ya sea inhibidores del RAAS, u otros como poli o monoterapia y

evaluar si el tratamiento farmacológico era óptimo.

De todas maneras, nuestro objetivo se basó solamente en correlacionar valores de VIT D sanguíneos en pacientes hipertensos con PA elevada o normotensión, tratando de plantearlo como posible herramienta en la ayuda terapéutica.

Conclusión

La insuficiencia de VIT D es común en la población general. Varios estudios epidemiológicos mostraron una fuerte relación entre esta y el riesgo cardiovascular.

Nuestro trabajo fue realizado con pacientes en atención primaria, con HTA que recibían medicación para la misma; el número de casos fue n=76, donde encontramos que el 55,3% eran pacientes hipertensos con PA elevada y 57,1% de ellos tenían ambas tensiones arteriales elevadas.

Al analizar los niveles de VIT D, se observó que entre los pacientes hipertensos con PA elevada, solo el 38,1% poseían valores de VIT D > 20, mientras que en los hipertensos con normotensión, ese porcentaje es de 70,59% (p=0.0048).

Al evaluar la función renal de ambos grupos del estudio, se concluyó que no hubo diferencias estadísticas significativas entre ellos.

Concluimos que el análisis estadístico fue representativo, acorde a la literatura encontrada. Consideramos que es necesario ampliar el número de casos que ayuden a aumentar el poder estadístico, para que impacten en futuros estudios que tengan mayor valor clínico, y así canalizarlos en nuestros pacientes.

Bibliografía

1. A Global Brief on Hypertension. Available online: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf (accessed on 30 October 2017).
2. Essential Hypertension-Wikipedia. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Essential_hypertension. (Cited 21 Nov 2018).
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21; 289:2560-2572.
4. Padmanabhan TN, Dani S, V.K. Chopra et al. Prevalence of sympathetic over activity in

hypertensive patients-A pan India, non-interventional, cross sectional study. *Indian Heart J*. 2014; 66:686.

5. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, et al. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*.2002 Jul 3; 40:126-132.

6. Katori M, Majima M. A missing link between a high salt intake and blood pressure increase. *J Pharmacol Sci*. 2006; 100:370-390.

7. Granger JP, Alexander BT, Llinas M. Mechanisms of pressure natriuresis. *Curr Hypertens Rep*. 2002 Mar 1; 4:152-159.

8. Luscher TF, Noll G, Nava E, et al. Endothelial Dysfunction and Hypertension. In: *Vascular Endothelium in Human Physiology and Pathophysiology*.2014 Apr 21 (pp.125-146). CRC Press. Available from: <https://www.taylorfrancis.com>.

9. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and pathogenic mechanisms involved in the development of vascular diseases. *Arch Pharm Res*. 2009; 32:1103-1105.

10. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodelling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens*.2006 Jun 1; 24:983-989.

11. Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci*.2013; 70:161-72.

12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*.2007; 357:266-81.

13. Kim D, Sabour S, Sagar U, Adams S, Whellan D. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and nutrition examination survey 2001 to 2004).

14. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev*. 2006; 11:25-33.

15. Pekkanen MP, Ukkola O, Hedberg P, Pira OP, Lepojarvi S, Lumme J, Tulppo M, Huikuri H. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with major cardiovascular risk factors and cardiac structure and function in patients with coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25:471-8.

16. Giovanucci E, Liu Y, Hollis B, Rimm E 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*.2008; 168:1174-80.

17. Wong YYE, Flicker L, Yeap BB, McCaul KA, Hankey GI, Norman PE. Hypovitaminosis D associated with abdominal aortic aneurysm, and is there a dose-relationship? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013; 45:657-64.
18. Pavlovic D, Josipovic J, Pavlovic N. Vitamin D and hypertension. *Period Biol.* 2011; 113:299-302.
19. Liu E, Melgs JB, Pittas AG, Economos CD, Mckeown NM, Booth SL, Jacques PF. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham offspring study. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:1627-33.
20. Baz-hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17:113-9.
21. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2006; 64:479-86.
22. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:820-5.
23. Rowling MJ, Kemmis CM, Taffany DA, et al. Megalin-mediated endocytosis of vitamin D binding protein correlates with 25-hydroxycholecalciferol actions in human mammary cells. *J Nutr.* 2006; 136:2754-9.
24. Pike JW, Zella LA, Meyer MB, et al. Molecular actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on genes involved in calcium homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: V16-9.
25. Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol.* 2009; 200:207-21.
26. Fleck A. Latitude and ischemic heart disease. *Lancet.* 1989; 1:613.
27. Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. *QJM.* 1996; 89:579-89.
28. Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Examination Survey (published online ahead of print November 11, 2008).
29. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1159-65.
30. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007; 20:713-9.
31. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:1179-85.
32. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:136-41.
33. Hintzpeter B, Mensink GB, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62:1079-89.
34. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med.* 2007; 261:558-65.
35. Melamed ML, Michos ED, Post W, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008; 168:1629-37.
36. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117:503-11.
37. Zitterman A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol.* 2007; 18:41-6.
38. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep.* 2008; 6:77-83.
39. Li, Y.C.; Kong, J; Wei, M.; Chen, Z.F.; Liu, S.Q.; Cao, L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002; 110:229-238.
40. Carey, R.M.; Siragy, H.M. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Trends Endocrinol. Metab.* 2003; 14:274-281.
41. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-

- hydroxyvitamin D deficiency. *Am Soc Nephrol*. 2007; 18:613-20.
42. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Margina D, Prada GI, Jansen E. Vitamin D status and oxidative stress markers in the elderly with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res*. 2012; 24:595-602.
43. Min B. Effects of vitamin d on blood pressure and endothelial function. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013; 17:385-92.
44. Wakasugi M, Noguchi T, Inoue M, Kazama Y, Tawata M, Kanemaru Y, et al. Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. *Prostaglandins*, 1991; 42:127-36.
45. Lee JH, O Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor. *Jam Coll Cardiol*. 2008; 52:949-56.
46. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008; 102:1540-4.
47. Martins D., Wolf M., Pan D., Zadshir A., Tareen N., Thadhani R., Felsenfeld A., Levine B., Mehrotra R., Norris K. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167:1159–1165. doi: 10.1001/archinte.167.11.1159. [PubMed] [CrossRef]
48. Scragg R., Sowers M., Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20:713–719. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.01.017. [PubMed] [CrossRef]
49. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension*. 2010; 55:792---8.34
50. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007; 49:1063---9.36
51. Arora P., Song Y., Dusek J., Plotnikoff G., Sabatine M.S., Cheng S., Valcour A., Swales H., Taylor B., Carney E., et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: The DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015; 131:254–262. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011732. [PubMed] [CrossRef]
52. Pilz S., Gaksch M., Kienreich K., Grubler M., Verheyen N., Fahrleitner-Pammer A., Treiber G., Drechsler C., Obermayer-Pietsch B., Schwetz V., et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: A randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015; 65:1195–1201. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05319. [PubMed] [CrossRef]
53. Chen W.R., Liu Z.Y., Shi Y., Yin D.W., Wang H., Sha Y., Chen Y.D. Vitamin D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: A randomized placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2014; 235:102–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.011. [PubMed] [CrossRef]
54. Alejandro M. Delucchi, Claudio R. Majul, Augusto Vicario, Gustavo H. Cerezo, Guillermo Fábregues. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. Estudio RENATA 2. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología Vol.46 – Número 2, Abril/junio 2017.*
<http://www.fac.org.ar/2/revista/17v46n2/registros/01/renata.php>.

