



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – REVISIÓN DE TEMAS

# Déficit de la vitamina D e hipertensión arterial. Evidencias a favor



Yaniel Castro Torres<sup>a,\*</sup>, Anamary Fleites Pérez<sup>b</sup>, Raimundo Carmona Puerta<sup>c</sup>,  
Marlen Vega Valdez<sup>a</sup> e Indira Santiestebán Castillo<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina General Integral, Policlínico Docente Universitario Santa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>b</sup> Departamento de Medicina General Integral, Policlínico Docente Universitario Pablo Agüero Guedes, Caibarién, Villa Clara, Cuba

<sup>c</sup> Departamento de Cardiología General, Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

<sup>d</sup> Departamento de Medicina General Integral, Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

Recibido el 6 de septiembre de 2014; aceptado el 2 de junio de 2015

Disponible en Internet el 29 de julio de 2015

### PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial;  
Factores de riesgo;  
Renina;  
Angiotensina;  
Calcio

### KEYWORDS

Arterial hypertension;  
Risk factors;  
Renin;  
Angiotensin;  
Calcium

**Resumen** El déficit de la vitamina D se ha relacionado con el aumento en las cifras de la presión arterial. Un incremento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la disfunción endotelial, las alteraciones en la homeostasis del calcio, el aumento del estrés oxidativo y la disminución en la síntesis de las prostaglandinas parecen ser los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en los pacientes con déficit de la vitamina D y aumento de la presión arterial. El uso de suplementos de la vitamina D para reducir el riesgo o la progresión de la hipertensión arterial puede ser una alternativa en los pacientes con bajos niveles de esta vitamina. El déficit de la vitamina D se ha relacionado con el fallo de la terapéutica antihipertensiva y debe continuar evaluándose la efectividad del tratamiento hipotensor en pacientes con bajos niveles de este compuesto

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Vitamin D deficiency and hypertension. Supporting evidence

**Abstract** Vitamin D deficiency has been related with a rise in blood pressure values. An increase in renin-angiotensin-aldosterone system activity, endothelial dysfunction, calcium homeostasis modifications, a rise in oxidative stress and reduction in prostaglandins production appear to be the main pathophysiological mechanisms associated in patients with low vitamin D levels and high blood pressure values. The use of supplements of vitamin D for reducing the risk or progression of hypertension could be a choice for patients with low levels of this vitamin.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [castrotorresy@gmail.com](mailto:castrotorresy@gmail.com), [yanielct@edu.vcl.sld.cu](mailto:yanielct@edu.vcl.sld.cu) (Y. Castro Torres).

Low levels of vitamin D have been related with a failure in antihypertensive treatment, and further evaluation of efficacy of antihypertensive treatment in patients with low levels of this substance should be continued.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Se estima que la prevalencia de la hipertensión arterial (HTA) es del 30 al 45% en la población general<sup>1</sup>. Solo en los Estados Unidos, aproximadamente 78 millones de personas mayores de 20 años son hipertensas<sup>2</sup>. Las complicaciones de la HTA están asociadas a las principales causas de muerte a nivel mundial<sup>1</sup>.

En los últimos tiempos se han mostrado evidencias relacionando el déficit corporal de la vitamina D y el aumento en las cifras de la presión arterial (PA). Los primeros reportes fueron publicados en la década de 1980<sup>3,4</sup>.

Se ha demostrado que la vitamina D inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona, favorece la protección de los vasos sanguíneos y contribuye a la homeostasis del calcio<sup>5</sup>. Estos mecanismos pueden explicar, en parte, la asociación inversa entre los niveles de la vitamina D y la PA observado en múltiples estudios. Se calcula que el déficit de la vitamina D en la población general es del 30-50%<sup>6</sup>, lo que representa un importante problema de salud en numerosos países.

La presente revisión se propone describir las evidencias a favor de la relación entre el déficit de la vitamina D y la elevación de la PA. Se revisan los posibles mecanismos involucrados y se abordan tópicos que deben ser estudiados con mayor profundidad, como la posibilidad del uso de suplementos de la vitamina D en pacientes con riesgo de HTA o la posible relación entre bajos niveles de la vitamina D y el fallo en la terapéutica antihipertensiva.

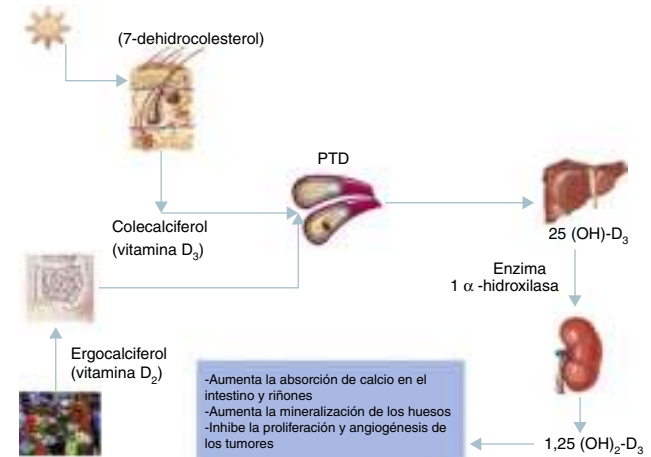
Para alcanzar estos objetivos se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline/PubMed, EBSCO, Scopus y DOAJ con los términos hipertensión arterial, vitamina D, calcio, 25 hidroxicolecalciferol y enfermedad cardiovascular. Se seleccionaron aquellas investigaciones que se consideraron útiles para la realización de esta revisión por la evidencia y novedad aportadas.

## Metabolismo de la vitamina D

Varios compuestos del grupo de los esteroides pertenecen a la familia de la vitamina D y todos realizan similares funciones. Existen 5 formas de la vitamina D (D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>), de ellas la vitamina D<sub>2</sub> y la D<sub>3</sub> son las más ampliamente estudiadas. El ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub> es sintetizado fundamentalmente en las plantas y los animales invertebrados. Su ingreso al organismo es esencialmente a través de la dieta o en suplementos vitamínicos. El colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) es un compuesto hallado principalmente en los animales

vertebrados y comúnmente consumido mediante aceites de pescado. La vitamina D<sub>3</sub> es, además, sintetizada en la piel del cuerpo humano, mediante la acción de los rayos ultravioleta solares actuando sobre el 7-dehidrocolesterol. La vitamina D sintetizada de manera endógena y la consumida en la dieta se almacenan en las células del tejido adiposo. Esta es transportada en la circulación sanguínea mediante una glucoproteína (proteína transportadora de la vitamina D). En el hígado la vitamina D es convertida a 25-hidroxicolecalciferol (25[OH]-D<sub>3</sub>) y luego en los riñones es transformada a su forma activa el 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25[OH]<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>), mediante la acción de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa<sup>7,8</sup> (fig. 1).

La forma activa de la vitamina D interactúa con receptores localizados en el núcleo de varias células del organismo, como: los enterocitos, los osteoblastos, las glándulas paratiroides, las células del túbulo contorneado distal, las células



**Figura 1** Metabolismo y acciones biológicas de la vitamina D. La presente figura muestra el metabolismo de la vitamina D y sus principales acciones biológicas. La acción de los rayos solares sobre la piel transforma el 7-dehidrocolesterol en colecalciferol. A través de la dieta y los suplementos vitamínicos, ingresa fundamentalmente el ergocalciferol. Ambas son transportadas en la circulación sanguínea mediante la PTD hasta llegar al hígado. En este órgano son transformados en 25-hidroxicolecalciferol y luego en el riñón, finalmente adquieren la forma activa, el 1,25-dihidroxicolecalciferol mediante la acción de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa.

PTD: proteína transportadora de vitamina D; 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>: 1,25-dihidroxicolecalciferol; 25(OH)-D<sub>3</sub>: 25-hidroxicolecalciferol.

endoteliales de la aorta y en el músculo liso vascular<sup>9</sup>. El gen que codifica para el receptor de la vitamina D se ubica en el brazo largo del cromosoma 12<sup>10</sup> y hasta la actualidad se han encontrado varios polimorfismos del mismo<sup>11</sup>. Un estudio reciente indica que las personas que presentan el polimorfismo FokI en el gen que codifica para el receptor de la vitamina D tienen un riesgo incrementado de desarrollar HTA<sup>12</sup>. La unión de la vitamina D con su receptor forma un complejo heterodímero que, unido a otros factores, altera la transcripción de genes en las células y su posterior expresión, provocando el aumento en la absorción de calcio desde el intestino, las células de los túbulos renales y suprimiendo, además, la secreción de parathormona<sup>9,13</sup>.

## Consumo de la vitamina D

La exposición a la luz solar es la mayor fuente de vitamina D en el humano (80 al 90%) en condiciones naturales<sup>14</sup>. La acción de los rayos ultravioleta sobre la piel durante pequeños intervalos aporta entre 250 µg a 500 µg (10.000 UI a 20.000 UI) diarios de la vitamina D<sup>15</sup>. Los ingresos a través de la dieta son menores en comparación con la formación cutánea; no obstante, pueden resultar importantes si se agregan en suplementos alimentarios<sup>16</sup>. La cantidad de vitamina D producida en el cuerpo puede verse afectada por varios factores, como la edad, la exposición a la luz solar, la latitud, la masa corporal y el color de la piel<sup>17</sup>. Las concentraciones sanguíneas de 25-hidroxicolescalciferol aceptadas como beneficiosas se observan con valores  $\geq$  30 ng/ml (75 nmol/l). La insuficiencia de este elemento se presenta con niveles entre 21 ng/ml y 29 ng/ml, mientras que cifras  $<$  20 ng/ml ( $<$  50 nmol/L) indican deficiencia<sup>6,8,18</sup>.

Actualmente, la dosis diaria de la vitamina D aceptada para cubrir los requerimientos de este compuesto son de 400 UI entre los 0 y 18 años de edad, 600 UI entre los 19 y 70 años de edad y 800 UI para personas mayores de 70 años de edad<sup>19</sup>. Por cada 100 UI de vitamina D ingresada al cuerpo los niveles sanguíneos de 25-hidroxicolescalciferol aumentan en 1 ng/ml (2,5 nmol/l)<sup>20,21</sup>. En caso de deficiencia de la vitamina D, el consumo de 800 UI a 1 000 UI/día (20 µg-25 µg) de la vitamina D<sub>3</sub> puede restaurar las concentraciones séricas de 25-hidroxicolescalciferol a niveles adecuados<sup>22</sup>.

## Mecanismos que explican la relación entre el déficit de la vitamina D y la hipertensión arterial

La vitamina D tiene un importante efecto en la disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que produce consecuencias para la regulación de la PA. Li et al.<sup>23</sup> han aportado evidencias sobre este aspecto. Sus estudios demuestran que el déficit de receptores de la vitamina D en ratones se asocia a elevados niveles de renina en el plasma, lo que provoca HTA en estos. En otro estudio, Zhou et al.<sup>24</sup> demuestran una disminución en la actividad de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa, con aumento en los valores de renina plasmática y de la PA en ratones de laboratorio. Además, advierten de que esta condición puede ser revertida con la administración de 1,25-dihidroxicolescalciferol. Estos resultados en animales de laboratorio también han

sido reproducidos en seres humanos. Luego de estudiar a un grupo de pacientes normotensos, Forman y Williams plantean que una disminución en los valores plasmáticos de 25-hidroxicolescalciferol favorece un aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y en las concentraciones de angiotensina II<sup>25</sup>.

Otro de los mecanismos propuestos es la relación entre la vitamina D y la homeostasis del calcio en el organismo<sup>26</sup>. En el año 1980, un grupo de investigadores plantearon que los desórdenes del metabolismo del calcio pueden estar relacionados con el desarrollo de la HTA. Además, demuestran que los pacientes hipertensos tienen mayores niveles de hipercalcemia que los normotensos, sugiriendo que las concentraciones de calcio en el cuerpo son necesarias para lograr un correcto control de la PA<sup>27</sup>. Resnick et al.<sup>28</sup> apoyan estos resultados, pues plantean que la vitamina D está vinculada con la regulación de la entrada de calcio en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, determinando así las concentraciones intracelulares de calcio y el tono vascular, y disminuyendo la secreción de renina en las células yuxtglomerulares del riñón.

Existen otras hipótesis que permiten explicar los efectos prohipertensivos del déficit de la vitamina D. Se ha demostrado que los bajos niveles de la vitamina D favorecen un aumento del estrés oxidativo<sup>29</sup>, la disfunción endotelial<sup>30</sup> y una disminución en la producción de prostaglandinas<sup>31</sup> (fig. 2).

## Evidencias que apoyan la asociación entre el déficit de la vitamina D y la hipertensión

### Estudios de casos y controles, y cohorte

Un análisis del tercer NHNES en 12.644 pacientes ha permitido demostrar que las personas con valores sanguíneos de 25-hidroxicolescalciferol  $\geq$  85,7 nmol/l, mantienen cifras de la PA sistólica de 3,0 mmHg ( $p=0,0004$ ) y PA diastólica de 1,6 mmHg ( $p=0,011$ ) menos, en comparación con los que presentan valores plasmáticos de 25-hidroxicolescalciferol  $\leq$  40,4 nmol/l. Las diferencias entre los valores de 25-hidroxicolescalciferol y las cifras de la PA fue mayor en los participantes  $\geq$  50 años de edad, en comparación con los jóvenes ( $p=0,021$ ). Estos resultados apoyan la hipótesis que plantea una relación entre la capacidad de producción y/o absorción de la vitamina D en las personas de la tercera edad y el riesgo de presentar HTA. En la propia investigación, un análisis de los niveles de 25-hidroxicolescalciferol según grupos étnicos muestra que los sujetos de raza negra no hispánicos tienen las menores concentraciones de 25-hidroxicolescalciferol (49 nmol/l), seguidos por los latinoamericanos de origen mexicano (68 nmol/l). Los valores más altos se presentan en individuos de raza blanca no hispánicos (79 nmol/l)<sup>32</sup>. Los anteriores datos confirman la menor capacidad de los sujetos de piel negra para sintetizar la vitamina D comparada con otros grupos étnicos. Este mecanismo permite explicar las observaciones clásicas sobre la mayor susceptibilidad de estos individuos para desarrollar la HTA, con mayores grados de severidad y complicaciones asociadas.

El Estudio Tromso reporta una asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxicolescalciferol y la PA durante



**Figura 2** Mecanismos fisiopatológicos del aumento de la PA en pacientes con déficit de vitamina D. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

14 años de seguimiento a un grupo de pacientes. Los valores de la PA sistólica son 3,6 mmHg mayores en individuos con cifras de 25-hidroxicoalciferol < 16,6 ng/ml en comparación con los que presentan valores de 25-hidroxicoalciferol > 25,0 ng/ml<sup>33</sup>.

Con el objetivo de determinar la variación de la PA a partir de los niveles de 25-hidroxicoalciferol y parathormona, se estudiaron los datos de 7.561 participantes en el NHNES. En la investigación, las concentraciones séricas de 25-hidroxicoalciferol están inversamente relacionadas de manera significativa con la PA sistólica. En pacientes con valores de 25-hidroxicoalciferol  $\leq$  13 ng/ml, la diferencia en la PA sistólica y PA diastólica es mayor en 3,5 mmHg y 1,8 mmHg, respectivamente, cuando se compara con aquellos que tienen valores de 25-hidroxicoalciferol  $\geq$  30 ng/ml. La propia investigación demuestra que los niveles de parathormona están positivamente relacionados con las cifras de la PA. En este caso, los valores de esta hormona  $\geq$  59 ng/l favorece la elevación de la PA sistólica y la PA diastólica. Luego de estos resultados los autores llegaron a la conclusión que la parathormona puede ser un mediador en las variaciones entre los niveles de 25-hidroxicoalciferol y la PA<sup>34</sup>.

Forman et al.<sup>35</sup> en un análisis prospectivo estudiaron la relación entre los niveles de 25(OH)-D<sub>3</sub> y el riesgo de desarrollar HTA. Incluyeron en la investigación 613 hombres pertenecientes al Health Professionals' Follow-Up Study y 1.198 mujeres del Nurses' Health Study, los cuales fueron seguidos durante 4 a 8 años. Los resultados demuestran que los hombres con niveles de 25-hidroxicoalciferol < 15 ng/ml tienen un riesgo de desarrollar HTA 6,13 superior a los que presentan valores  $\geq$  30 ng/ml (IC: 1,00 a 37,8). En el caso de las mujeres, la misma comparación revela un riesgo incrementado de desarrollar HTA de 2,67 (IC: 1,05 a 6,79). Además, se encuentra una vulnerabilidad mayor a padecer esta condición en personas que reciben dosis de la vitamina D < 1.000 UI/día.

Algunos autores han estudiado el riesgo de mujeres embarazadas a desarrollar preeclampsia cuando presentan niveles bajos de 25-hidroxicoalciferol. En un trabajo en 2.969 mujeres, los resultados demuestran que el riesgo de presentar esta condición se reduce a la mitad en mujeres que reciben suplementos de la vitamina D de manera regular durante sus primeros años de vida<sup>36</sup>. Algunos datos refieren que aproximadamente el 29% de las mujeres embarazadas de raza negra tienen cifras de 25-hidroxicoalciferol < 37,5 nmol/l, mientras solo el 5% de las de raza blanca

alcanzan esta cifra<sup>37</sup>. Este dato puede demostrar porque las embarazadas de raza negra tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia severa comparada con las de raza blanca<sup>38</sup>.

### Estudios aleatorizados

La acción de la luz solar sobre la piel representa la principal fuente de la vitamina D en el ser humano. Sobre la base de este conocimiento, un grupo de investigadores se propuso determinar la variación en las cifras de la PA luego de la irradiación con rayos ultravioletas A o B. Para ello estudió a 18 pacientes con HTA leve, sin tratamiento hipotensor y edades comprendidas entre los 26 y los 66 años. Luego de 6 semanas de seguimiento, el grupo que recibió exposición a los rayos ultravioleta B, tuvo un aumento en 162% en las concentraciones séricas de 25-hidroxicolecalciferol en el plasma, con una disminución promedio de la PA sistólica y la PA diastólica de 6 mmHg<sup>39</sup>.

Esta investigación apoya la idea sobre la necesidad de la exposición diaria a los rayos solares, lo que permite un incremento en la producción endógena de la vitamina D y secundariamente la reducción de la PA. Los diversos grados de exposición a la luz solar en diferentes grupos poblacionales a nivel mundial es un elemento a tener en cuenta dentro de los mecanismos involucrados en la génesis y la evolución de la HTA. Esto daría una explicación a los diferentes grados de prevalencia y severidad de esta condición entre personas de diferentes latitudes y etnias. No obstante, resulta interesante que la disminución de las cifras tensionales en los pacientes del estudio se presenta solo con la irradiación de un grupo específico de rayos ultravioleta, lo que presupone nuevas interrogantes que deben ser investigadas en el futuro.

Las mujeres posmenopáusicas tienen un riesgo incrementado de enfermedades cardiovasculares. La relación entre la vitamina D, los niveles de calcio e HTA en mujeres posmenopáusicas fue estudiada por un grupo de investigadores. Estos desarrollaron un seguimiento durante 8 semanas a 148 mujeres mayores de 70 años de edad y niveles plasmáticos de 25-hidroxicolecalciferol < 50 ng/ml. Para la investigación fueron divididas en 2 grupos. Uno de ellos recibió solamente suplementos de calcio (1 200 mg/día), mientras que el otro recibió suplementos de calcio (igual dosis) más la vitamina D (800 UI/día). Los resultados revelan que el grupo que recibe suplementos de calcio más la vitamina D tiene un incremento de 25-hidroxicolecalciferol en el plasma del 72% ( $p < 0,01$ ) y una disminución en las cifras de la PA sistólica de 9,3% ( $p = 0,02$ ) en comparación con las mujeres que solo reciben el calcio<sup>40</sup>. Esto demuestra que los trastornos en el metabolismo de la vitamina D en mujeres posmenopáusicas puede ser un elemento adicional a tener en cuenta cuando se presenta un aumento en las cifras de la PA a estas edades. Incluso algunos autores han planteado la necesidad de aumentar moderadamente la exposición a la luz solar, y/o agregar suplementos de la vitamina D en pacientes femeninas mayores de 65 años de edad, con el objetivo de reducir las cifras de la PA<sup>41</sup>.

Continuando sobre el tema, Goel y Lal realizaron una investigación de corte prospectivo que estudió a 200 pacien-

tes hipertensos con un seguimiento durante 3 meses. La misma tuvo como objetivo observar las modificaciones en las cifras de la PA en los pacientes que recibieron suplementos de la vitamina D a lo largo del estudio. La muestra fue dividida en 2 grupos. El grupo I recibió tratamiento solo con drogas antihipertensivas, mientras que el grupo II recibió adicionalmente suplementos de la vitamina D (33.000 UI) cada 2 semanas durante los 3 meses. Los resultados demostraron que el grupo I tiene una disminución mayor en la PA sistólica al compararse los valores de esta al inicio de la investigación y luego de finalizada la misma ( $149,1 \pm 0,88$  vs.  $141,6 \pm 0,92$   $p < 0,05$ )<sup>42</sup>.

### Metaanálisis

Recientemente, también se ha encontrado una relación inversa entre la administración de la vitamina D y las cifras de la PA. En un metaanálisis publicado por Pittas et al.<sup>43</sup>, se demuestra que pacientes con altas dosis de la vitamina D (> 1.000 UI/día) presentan una reducción significativa en la PA diastólica de 1,5 mmHg en comparación con los que utilizan dosis < 1.000 UI/día ( $p = 0,039$ ). Un estudio de corte similar percibe una reducción significativa en las cifras de la PA diastólica en personas que reciben la vitamina D como suplemento, en relación con los que usan placebo<sup>44</sup>.

También el déficit de la vitamina D ha sido asociada a otras enfermedades como: la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, las miocardiopatías y las enfermedades vasculares periféricas<sup>45</sup>. Todas estrechamente relacionadas con la evolución y el pronóstico de los pacientes con la HTA.

### Preguntas sin responder y perspectivas futuras

Aún no se ha podido llegar a un consenso definitivo respecto al tema, pues aunque existen evidencias de la relación inversa entre los niveles plasmáticos de la vitamina D y el desarrollo de la HTA, existen estudios que no apoyan esta hipótesis. Hay elementos a tener presente y que pueden influir en estos resultados. Dentro de ellos se halla la gran heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, las dosis de la vitamina D administradas, la duración del tratamiento y la adherencia de los pacientes, los métodos para determinar los niveles plasmáticos de la vitamina y la existencia de comorbilidad asociada. Algunas preguntas quedan por responder y constituyen un reto presente. ¿Qué mecanismos fisiopatológicos explican la relación entre las concentraciones de la vitamina D y la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona? ¿Qué papel exactamente desempeña la vitamina D en la homeostasis del calcio y la disfunción endotelial? ¿Podrían otras hormonas del cuerpo ser un elemento fundamental en la comprensión de este tema, como recientemente se ha publicado en relación con la parathormona? Se necesitan nuevas investigaciones que permitan aclarar estos y otros aspectos, y llegar a conclusiones definitivas. Son necesarias mayores evidencias para implementar el uso extendido de suplementos de la vitamina D para reducir el riesgo de la HTA. Generalmente, es recomendable la exposición dosificada a la luz solar y el uso de suplementos en pacientes con otras comorbilidades o riesgo incrementado. Ciertamente, algunas sociedades justifican la administración de la vitamina D en determi-

nados grupos con riesgo elevado<sup>46</sup>. Aunque el uso de esta vitamina puede ser beneficioso, la ingestión excesiva puede desarrollar hipercalcemia y calcinosis renal, complicaciones poco frecuentes, pero de gran gravedad<sup>47</sup>.

Recientemente, ha sido demostrado que los niveles bajos de la vitamina D pueden afectar a la efectividad del tratamiento antihipertensivo<sup>48</sup>. Estos resultados fueron demostrados en pacientes que recibieron una terapia de denervación renal para el tratamiento de la HTA resistente. Aunque esta alternativa es relativamente nueva y necesita futuros estudios para validar su efectividad<sup>49,50</sup>, este estudio permite establecer la hipótesis que bajos niveles séricos de la vitamina D pueden estar relacionados con el fallo en la terapéutica antihipertensiva, pues, como se ha demostrado, los niveles sanguíneos de la vitamina D intervienen en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la síntesis de prostaglandinas. Estos factores están presentes en la fisiopatología de la HTA esencial, y su mayor o menor expresión puede modificar las cifras de la PA. Si las concentraciones de la vitamina D afectan a la efectividad de la terapia antihipertensiva convencional, en el futuro puede ser necesario determinar los niveles plasmáticos de esta vitamina para alcanzar mejores resultados en el tratamiento de nuestros pacientes.

## Conclusiones

Existen evidencias de una relación inversa entre los niveles plasmáticos de la vitamina D y el desarrollo de HTA. El aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la disfunción endotelial, las alteraciones en la homeostasis del calcio, un incremento del estrés oxidativo y la disminución en la síntesis de las prostaglandinas parecen ser los principales mecanismos involucrados en el aumento de las cifras de la PA en pacientes con bajas concentraciones séricas de la vitamina D. La administración de suplementos de la vitamina D puede representar una alternativa terapéutica en pacientes hipertensos con bajos niveles de esta vitamina. Finalmente, los niveles de la vitamina D pueden estar relacionados con el fallo en la terapéutica antihipertensiva, y deben continuar los estudios para demostrar el grado de efectividad del tratamiento antihipertensivo en pacientes con déficit de esta vitamina.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159–219.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28–92.
- Kokot F, Pietrek J, Srokowska S, Wartenberg W, Kuska J, Jedrychowska M, et al. 25-hydroxyvitamin D in patients with essential hypertension. *Clin Nephrol*. 1981;16:188–92.
- Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH. The association of intakes of vitamin D and calcium with blood pressure among women. *Am J Clin Nutr*. 1985;42:135–42.
- Tamez H, Kalim S, Thadhani RI. Does vitamin D modulate blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:204–9.
- Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:949–56.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1689–96.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
- Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103:533–7.
- Taymans SE, Pack S, Pak E, Orban Z, Barsony J, Zhuang Z. The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: Genetic and physical VDR map. *J Bone Mineral Res*. 1999;14:1163–6.
- Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, Zitzer H, Oza AK, Dang HT. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;177:145–59.
- Swapna N, Mohana VU, Usha G, Padma T. Risk conferred by FokI polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene for essential hypertension. *Indian J Hum Genet*. 2011;17:201–6.
- Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J Cardiol*. 2014;6:260–76.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: A systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:621–30.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:842–56.
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: Current status and data needs. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1710–6.
- Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:209–18.
- 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.
- Radlović N, Mladenović M, Simić D, Radlović P. Vitamin D in the light of current knowledge. *Srp Arh Celok Lek*. 2012;140:110–4.

20. Heaney RP, Davies KM, Chen TC. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:204–10.
21. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:677–81.
22. Holick MF, Vitamin Chen TC. D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080–6.
23. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229–38.
24. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 $\alpha$ -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74:170–9.
25. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010;55:1283–8.
26. Lau K, Eby B. The role of calcium in genetic hypertension. *Hypertension.* 1985;7:657–67.
27. McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, Gaucher SM, Molitch M, Krutzik S. Enhanced parathyroid function in essential hypertension: A homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension.* 1980;2:162–8.
28. Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH. Calcium metabolism in essential hypertension: Relationship to altered renin system activity. *Fed Proc.* 1986;45:2739–45.
29. 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.
30. Min B. Effects of vitamin d on blood pressure and endothelial function. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2013;17:385–92.
31. 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.
32. 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.
33. 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. He JL, Scragg RK. Vitamin D, parathyroid hormone, and blood pressure in the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Hypertens.* 2011;24:911–7.
35. 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. Hyppönen E, Hartikainen AL, Sovio U, Järvelin MR, Pouta A. Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of preeclampsia. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:1136–9.
37. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007;137:447–52.
38. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA.* 1991;266:237–41.
39. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352:709–10.
40. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1633–7.
41. Hintzpete B, Mensink GB, Thierfelder W, Müller MJ, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:1079–89.
42. Goel RK, Lal H. Role of Vitamin D supplementation in hypertension. *Ind J Clin Biochem.* 2011;26:88–90.
43. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152:307–14.
44. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27:1948–54.
45. Khadilkar VV, Khadilkar AV. Use of vitamin D in various disorders. *Indian J Pediatr.* 2013;80:215–8.
46. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinology Metab.* 2011;96:1911–30.
47. Mheid IA, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: Is the evidence solid? *Eur Heart J.* 2013;34:3691–8.
48. Pöss J, Mahfoud F, Ukena C, Esler MD, Schlaich M, Hering D, et al. Association of vitamin D status and blood pressure response after renal denervation. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:41–7.
49. Castro Torres Y, Katholi RE. Renal denervation for treating resistant hypertension: Current evidence and future insights from a global perspective. *Int J Hypertens.* 2013, 2013:513214.
50. Castro Torres Y. Denervación simpática renal en la hipertensión arterial resistente. *Med Clin (Barc).* 2014;142:45.