



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Programa de Doctorado: Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica
Línea de Investigación: Investigación Clínica
Sevilla (España)

***“Prevalencia del déficit de vitamina D y significado
pronóstico en pacientes ancianos ingresados
por síndrome coronario agudo”***

Memoria para optar al grado de Doctor en Medicina
por la Universidad de Sevilla

Alberto García Guerrero

Sevilla, 2018

“La perseverancia es la virtud por la cuál el resto de virtudes dan su fruto”

Arturo Graf (1848-1913).

A mis padres, por su educación basada en el cariño, por su apoyo incondicional mantenido a través del tiempo, porque no sólo me dieron la vida sino que me ayudaron a vivirla con alegría y plenitud.

Os quiero.

Prof. Dr. D. Víctor Sánchez Margalet

Profesor Titular de Bioquímica Clínica de la Facultad de Medicina de Sevilla
Director del Departamento de Bioquímica Médica, Biología Molecular e Inmunología de la
Universidad de Sevilla
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Dr. D. Alejandro Recio Mayoral

Facultativo Especialista de Área de Cardiología
Servicio de Cardiología
Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

**Autorización de los Directores de la Tesis Doctoral para su
presentación**

CERTIFICAN

Que bajo su dirección, **Don Alberto García Guerrero** ha realizado la Tesis
Doctoral:

**“Prevalencia del déficit de vitamina D y significado pronóstico en pacientes
ancianos ingresados por síndrome coronario agudo”**

,dentro del programa de Doctorado de *“Biología Molecular, Biomedicina e
Investigación Clínica”*; línea de investigación: *“Investigación Clínica”* y que dicho
trabajo reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para
poder optar al GRADO DE DOCTOR en MEDICINA.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 185/1985, en
Sevilla a cinco de Abril de dos mil dieciocho.

FIRMAS

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Victor Sanchez Margalet". The signature is written in a cursive style with a horizontal line underneath.

Fdo.: Dr. Víctor Sánchez Margalet

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Alejandro Recio Mayoral". The signature is highly stylized and abstract, consisting of several overlapping loops and lines.

Fdo.: Dr. Alejandro Recio Mayoral

Agradecimientos

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial a los Doctores Recio Mayoral y Sánchez Margalet, directores de esta investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continúa de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos años.

Especial reconocimiento merece el interés y el trabajo del equipo de residentes de cardiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla cuyo esfuerzo ha hecho realidad este proyecto. Un agradecimiento muy especial a mi compañero y amigo el Dr. Pedro Caravaca Pérez por las sugerencias recibidas, el ánimo infundido y ser unos de los pilares fundamentales de mi formación, tanto académica como personal.

Quisiera extender mi gratitud a la Dra. Martínez Bautista, por recordarme día a día la satisfacción del trabajo bien hecho, por demostrarme el valor de una sonrisa y devolverle la alegría e ilusión a mi vida.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. MENCIONES	11
2. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	13
3. RESUMEN. PALABRAS CLAVE	15
4. INTRODUCCIÓN	18
4.1 METABOLISMO FOSFOCÁLCICO DE LA VITAMINA D	19
4.2 FUNCIONES CARDIOVASCULARES DE LA VITAMINA D	23
4.2.1 <i>Papel de la vitamina D en la inflamación e inmunidad.</i>	23
4.2.2 <i>Papel de la vitamina D en la función endotelial.</i>	24
4.2.3 <i>Papel de la vitamina D en el sistema RAA.</i>	25
4.2.4 <i>Papel de la vitamina D en la Trombosis.</i>	25
4.2.5 <i>Papel de la vitamina D en la homeostasis de la Matriz</i>	26
4.2.6 <i>Papel de la vitamina D en el miocardiocito.</i>	26
4.2.7 <i>Papel de la vitamina D en la calcificación vascular.</i>	27
4.3 HIPOVITAMINOSIS D	28
4.3.1 <i>Definición de hipovitaminosis D.</i>	28
4.3.2 <i>Prevalencia global de la hipovitaminosis D</i>	29
4.3.3 <i>Prevalencia de hipovitaminosis D en España</i>	30
4.3.4 <i>Prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes hospitalizados</i>	32
4.3.5 <i>Causas de hipovitaminosis D</i>	33
4.4 VITAMINA D Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	35
4.4.1 <i>Vitamina D e hipertensión arterial</i>	38
4.4.2 <i>Vitamina D y diabetes mellitus.</i>	41
4.5 VITAMINA D Y ATEROESCLEROSIS CORONARIA	47
4.5.1 <i>Papel de la vitamina D en la patogénesis de la enfermedad coronaria</i>	47

4.5.2 Prevalencia de la hipovitaminosis D en la enfermedad coronaria.....	50
4.5.3 Hipovitaminosis D y síndromes coronarios agudos.....	52
4.6 ENFERMEDAD CORONARIA EN EL PACIENTE ANCIANO.....	54
4.6.1 Cardiopatía isquémica en el anciano.....	56
5. HIPÓTESIS Y METODOLOGÍA.....	58
5.1 HIPÓTESIS.....	59
5.2 OBJETIVOS.....	59
5.3 DISEÑO Y METODOLOGÍA.....	62
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	65
6.1 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	67
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	69
8. RESULTADOS.....	73
8.1 PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D.....	75
8.1.1 Características demográficas de la muestra.....	76
8.1.2 Tratamiento previo de la población a estudio.....	77
8.1.3 Datos analíticos de la muestra.....	78
8.2 NIVELES PLASMÁTICOS DE 25-OH-VITD Y PRONÓSTICO DE PACIENTES	
ANCIANOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO.....	79
8.2.1 Mortalidad intrahospitalaria y anual en pacientes con determinación de 25-OH-VITD.....	80
8.2.2 Eventos intrahospitalarios y anuales en pacientes con determinación de 25-OH-VITD.....	81
9. DISCUSIÓN.....	84
9.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	86
9.2 PREVALENCIA Y SUBGRUPOS POBLACIONALES.....	86
9.3 PRONÓSTICO INTRAHOSPITALARIO Y AL AÑO DE SEGUIMIENTO.....	96
9.4 LIMITACIONES.....	101
10. CONCLUSIONES.....	103

11. BIBLIOGRAFÍA	105
12. ANEXOS	117

MENCIONES

1. MENCIONES

Esta investigación ha sido presentada en parte en las siguientes sesiones científicas:

- Congreso de la Sociedad Andaluza de Cardiología. Málaga 2016
- Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza 2016
- Acute Cardiovascular Care Congress. Lisboa 2016
- Congreso de la Sociedad Andaluza de Cardiología. Cádiz 2017
- Congreso Nacional de las Enfermedades Cardiovasculares. Madrid 2017
- Acute Cardiovascular Care Congress. Milán 2018

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

2. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A lo largo de esta tesis se utilizarán acrónimos cuyo uso es ampliamente utilizado en la literatura científica, y que a continuación se detallan:

1.25-OH₂-VITD: *1-25-dihidroxicolecalciferol*

25-OH-VITD: *25-hidroxi-colecalciferol*

CAC: *Calcio arterias coronarias*

D: *Deficiencia*

DS: *Deficiencia severa*

DBP: *Proteína unión plasmática vitamina D*

EAC: *Enfermedad Arterial Coronaria*

FGF-23: *Factor de crecimiento fibroblástico 23*

IAM: *Infarto Agudo de Miocardio*

ICP: *Intervencionismo Coronario Percutáneo*

MACE: *Eventos cardiovasculares mayores*

MMP: *Metaloproteinasa*

PCR: *Proteína C Reactiva*

PTH: *Hormona paratiroidea*

SRAA: *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona*

VDR: *Vitamin D receptor*

RESUMEN. PALABRAS CLAVE

“Prevalencia del déficit de vitamina D y significado pronóstico en pacientes ancianos ingresados por síndrome coronario agudo”

Introducción: La deficiencia de vitamina D (25-OH-VITD) se ha relacionado con la génesis de la aterosclerosis coronaria así como con el desarrollo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los estudios que reflejan esta evidencia no se han realizado en población anciana, por lo que se desconoce el impacto de los niveles de la misma en pacientes ancianos con síndrome coronario agudo (SCA). Nuestro objetivo es determinar la prevalencia del déficit de 25-OH-VITD en pacientes ancianos ingresados por SCA y evaluar el valor pronóstico en cuanto a morbimortalidad en estos pacientes.

Material y métodos: Registro prospectivo multicéntrico de pacientes ≥ 70 años ingresados por SCA, reclutados entre 2014 y 2016. Se obtuvieron muestras plasmáticas en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario determinándose 25-OH-VITD. A priori, se establecieron los siguientes puntos de corte según los valores de determinación de vitamina D: “deficiencia severa” valores de 25-OH-VITD (DS) < 8 ng/ml, “deficiencia” (D) 25-OH-VITD de 8 a 15 ng/ml y “No déficit” (ND) aquellos pacientes con valores >15 ng/ml. Durante el ingreso hospitalario se evaluó la mortalidad global, la incidencia de eventos isquémicos (reinfarto de miocardio e ictus) y el evento combinado de mortalidad, reinfarto e ictus. Así mismo, durante un periodo de seguimiento de un año se analizó la incidencia de mortalidad total y del evento combinado de muerte, reinfarto e ictus.

Resultados: De los 446 pacientes incluidos en el estudio, se obtuvieron determinaciones de 25-OH-VITD en 384 pacientes (151 mujeres (39.2%), mediana de edad de 81 años [77-85 años]; rango 70-103 años). Globalmente la mediana de 25-OH-VITD sérica fue 13,15 [9,10-20,40] ng/ml, presentando el 58.85% de los pacientes niveles séricos de vitamina D inferiores a 15ng/ml, con un 20.05% de pacientes con cifras <8 ng/ml. El déficit severo de 25-OH-VITD al ingreso del SCA se asoció con una mayor tasa de eventos intrahospitalarios (DS 15,2%, D 9,4%, ND 3,2%; $p=0,004$) así como a una mayor mortalidad tanto intrahospitalaria (DS 12,7%, D 8,1%, ND 1,9%; $p=0,003$) como al año (DS 25,4%, D 13,9%, ND 11%; $p=0,02$). Tras ajustar por

diferentes variables potencialmente confusoras (FEVI, niveles de creatinina, fragilidad, realización de cateterismo y clasificación Killip) el nivel de 25-OH-VITD se mantuvo cómo predictor independiente de mortalidad durante el año de seguimiento (HR 0.95 [IC95%] 0,92-0,99; p=0,003;). En cuánto al evento combinado, el déficit severo de vitamina D se relacionó con una mayor aparición de muerte, reinfarto e ictus intrahospitalarios y durante el año de seguimiento (*DS* 15,2%, *D* 9,4%, *ND* 3,2%; p=0,004 y *DS* 46,8%, *D* 30,9%, *ND* 20%; p=<0,001, respectivamente)

Conclusiones: El déficit de vitamina D es un hallazgo frecuente en la población anciana ingresada por SCA. La hipovitaminosis D se asocia de forma significativa con la mortalidad global y la aparición de eventos cardiovasculares mayores, tanto en el ingreso hospitalario cómo en el año de seguimiento.

Palabras clave: *vitamina D, hipovitaminosis D, cardiopatía isquémica, síndrome coronario agudo, ancianos*

INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1 METABOLISMO FOSFOCÁLCICO DE LA VITAMINA D^{1,2}

Varios compuestos derivados de los esteroides pertenecen a la familia de la vitamina D y todos ellos realizan más o menos las mismas funciones. El más importante (denominada vitamina D₃) es el colecalciferol y se forma en la piel como resultado de la radiación del 7-dehidrocolecalciferol, una sustancia que se encuentra presente en la piel en condiciones normales, por los rayos ultravioleta de la luz solar. En consecuencia, la exposición adecuada a la luz solar evita el déficit de vitamina D. Los otros compuestos de vitamina D que ingerimos con la comida o con los suplementos alimentarios son idénticos al colecalciferol formados en nuestra piel, excepto porque contienen sustituciones en uno o más átomos que no afectan a su función (**Figura 1**).

El primer paso de la activación del colecalciferol es su conversión en 25-OH-VITD, que tiene lugar en el hígado (**Figura 1**) llegando en forma de quilomicrón por el sistema linfático. Los niveles plasmáticos de 25-OH-VITD reflejan el estatus de vitamina D de un sujeto pudiendo ser almacenada en células grasas. El proceso está limitado, debido a que el 25-OH-VITD ejerce un efecto inhibitorio mediante retroalimentación sobre las reacciones de conversión. Este efecto de retroalimentación tiene una importancia extrema por dos razones. Primero, el mecanismo de retroalimentación regula con precisión la concentración de 25-OH-VITD en el plasma. La ingesta de vitamina D puede aumentar muchas veces y sin embargo la concentración de 25-OH-VITD permanece casi normal en el plasma. Este alto grado de control por retroalimentación evita la actividad excesiva de la vitamina D cuando su ingesta se altera en un intervalo muy amplio. Segundo, esta conversión controlada de vitamina D en 25-OH-VITD conserva la vitamina D almacenada en el hígado para su utilización futura. Una vez que ha sido transformada, solo persiste en el organismo durante unas cuantas semanas, mientras que en su forma de vitamina D puede ser almacenada en el hígado durante muchos meses.

La conversión del 25-OH-VITD en 1,25-OH₂-VITD se realiza a nivel de los túbulos renales proximales a través de la enzima 25-OH-VITD-1- α -hidroxilasa (1-OHase) (**Figura 1**). Esta última sustancia es, con diferencia, la forma más activa de la vitamina D, porque los productos precedentes poseen menos de una milésima parte de efecto de la vitamina D. Por tanto, en ausencia de riñones, la vitamina D pierde casi toda su eficacia. La conversión de 25-OH-VITD en 1,25-OH₂-VITD requiere la presencia de la

hormona paratiroidea (PTH). En ausencia de esta hormona, no se forma casi nada de 1.25-OH₂-VITD. Por tanto, la PTH desempeña un papel fundamental a la hora de determinar los efectos funcionales de la vitamina D en el organismo.

La concentración plasmática de 1.25-OH₂-VITD está en relación inversa con la concentración plasmática de calcio. Existen dos razones para ello. En primer lugar, el propio ión calcio ejerce un discreto efecto negativo sobre la conversión de 25-OH-VITD en 1.25-OH₂-VITD. En segundo lugar, e incluso más importante, el ritmo de secreción de PTH se suprime en gran medida cuando la concentración plasmática de calcio aumenta por encima de 9-10mg/100ml. Por tanto con concentraciones de calcio inferiores a estos valores, la PTH promueve la conversión de 25-OH-VITD en 1.25-OH₂-VITD en los riñones. Con concentraciones de calcio más elevadas se suprime la secreción de PTH y el 25-OH-VITD se convierte en un compuesto diferente, el 24-25 dihidroxicolecalciferol, (24.25-OH₂-VITD) que prácticamente carece de efecto de vitamina D. Así pues, cuando la concentración plasmática de calcio es ya excesiva, la formación de 1.25-OH₂-VITD disminuye mucho. A su vez, esta menor formación reduce la absorción de calcio desde el intestino, los huesos y los túbulos renales, lo que hace que las concentraciones de calcio iónico desciendan hacia su nivel normal.

La forma activa de la vitamina D, el 1.25-OH₂-VITD, tiene varios efectos sobre el intestino, los riñones y los huesos que incrementan la absorción del calcio y fosfato hacia el líquido extracelular y contribuyen a la regulación de estas sustancias mediante mecanismos de retroalimentación. La eliminación de la vitamina D a través de la secreción biliar se ve facilitada por la enzima 25-OH-VITD-24-hidroxilasa (24-OHase) que degrada el 1.25-OH₂-VITD y el 25-OH-VITD en ácido calcitroico (soluble e inactivo) (**Figura 1**).

El 1.25-OH₂-VITD en sí mismo funciona como si fuera una hormona para promover la absorción intestinal de calcio. Lo hace sobretodo aumentando (durante unos 2 días) la formación de una proteína fijadora de calcio en las células epiteliales intestinales [vitamin D receptor–retinoic acid x-receptor complex (VDR-RXR)]. Esta proteína actúa en el borde en cepillo de estas células, transportando calcio al interior del citoplasma celular. Luego ese calcio se desplaza después a través de la membrana basolateral de la célula por difusión facilitada. Además, esta proteína permanece en las células durante varias semanas después de que el 1.25-OH₂-VITD se haya eliminado del organismo, causando así un efecto prolongado sobre la absorción de calcio. Otros efectos del 1.25-OH₂-VITD que también pueden facilitar la absorción de calcio son: 1) la formación de una ATPasa estimulada por el calcio en el borde en

cepillo de las células epiteliales (TRPV6), 2) la formación de una fosfatasa alcalina en las células epiteliales, y 3) favoreciendo la expresión de una proteína unidora de calcio (calbindina CaBP). Se desconocen los detalles precisos de todos estos efectos.

El fosfato se absorbe con facilidad, a pesar de lo cual el flujo de fosfato a través del epitelio gastrointestinal esta facilitado por la vitamina D. Se cree que ello se debe aun efecto directo del 1.25-OH₂-VITD, pero es posible que más bien sea secundario a la acción de esta hormona sobre la absorción del calcio, y que este, a su vez, actúe como mediador del transporte de fosfato.

La vitamina D también incrementa la absorción de calcio y fosfato por parte de las células epiteliales de los túbulos renales, lo que hace que la excreción de estas sustancias por la orina disminuya. No obstante, este es un efecto débil y probablemente no tiene gran importancia en la regulación de las concentraciones de calcio y fosfato en líquido extracelular

La vitamina D desempeña importantes funciones tanto en la resorción de hueso como en su depósito. La administración de cantidades extremas de vitamina D causa resorción de hueso. En ausencia de vitamina D, el efecto de la PTH de provocar resorción ósea disminuye mucho o incluso desaparece. El mecanismo de esta acción de la vitamina D se desconoce, pero se cree que es consecuencia del efecto que tiene el 1.25-OH₂-VITD de aumentar el transporte de calcio a través de las membranas celulares. El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) es una sustancia sintetizada por el hueso que se libera al torrente circulatorio internándose en las células del intestino y riñón, suprimiendo así la síntesis de 1.25-OH₂-VITD.

Uno de los mecanismos implicados es el aumento de la absorción de calcio y de fósforo en el intestino (**Figura 1**). Sin embargo, incluso en ausencia de este incremento, facilita la mineralización ósea. Una vez más, se desconocen todos los mecanismos precisos en este caso, pero es probable que también sea el resultado de la capacidad del 1.25-OH₂-VITD para inducir el transporte de iones de calcio a través de las membranas, si bien en este caso, quizás en la dirección opuesta, a través de las membranas de las células osteoblásticas u osteocíticas. Una posible explicación a este suceso sería el aumento local del ligando RANK (RANKL: ligando del activador del factor nuclear-κB) debido a la activación de los osteoblastos por el 1.25-OH₂-VITD. La unión del ligando RANK a su receptor situado en la membrana plasmática de los preosteoclastos induciría su conversión hacia osteoclastos maduros, cumpliendo su función de liberar calcio y fósforo al torrente circulatorio. Los niveles adecuados de

calcio y fósforo promoverían la mineralización ósea (**Figura 1**).

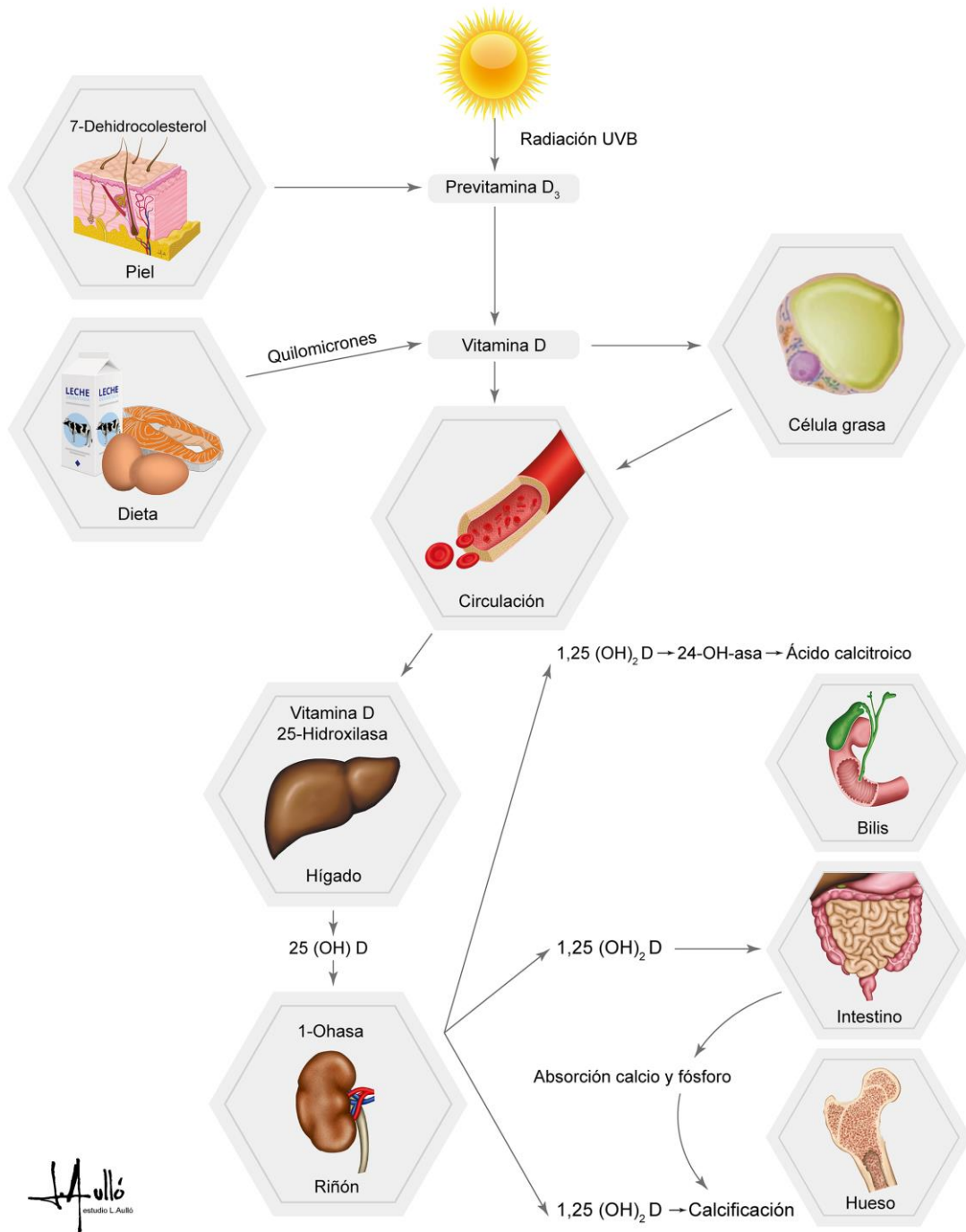


Figura 1. Metabolismo de la vitamina D

4.2 FUNCIONES CARDIOVASCULARES DE LA VITAMINA D

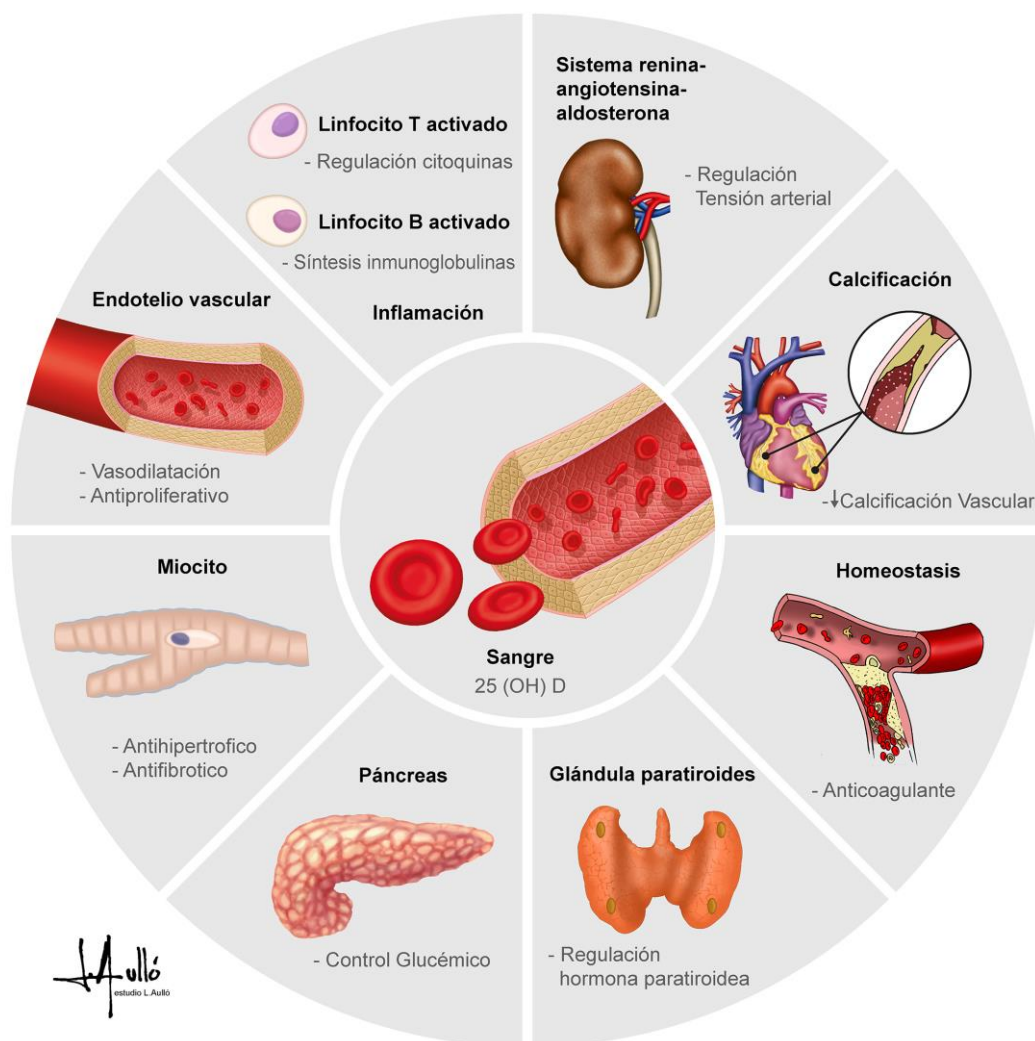


Figura 2. Funciones cardiovasculares de la vitamina D

4.2.1 Papel de la vitamina D en la inflamación e inmunidad.

El 1.25-OH₂-VITD y el 25-OH-VITD ha demostrado ser capaz de reducir los niveles plasmáticos de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alpha e interleuquina 6 (IL-6)³. En un ensayo clínico en el que se realizó una actitud intervencionista con suplementación de vitamina D en pacientes obesos demostró la caída de los niveles plasmáticos de IL-6 con ligeros ascenso en la proteína C reactiva (PCR)⁴. Sin embargo, otros estudios realizados en The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) demuestran una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y concentraciones de PCR⁵.

EL 1.25-OH₂-VITD disminuye el desarrollo de las subpoblaciones linfocitarias LTh1

y LTh17, aumentando en contra las subpoblaciones de LTh2 y LTreg⁶ (**Figura 2**). Este hecho es de vital importancia en el proceso sistémico de la arterioesclerosis, ya que los LTh1 se han envuelto implicados en la vulnerabilidad de las placas de ateroma⁷. La vitamina D no sólo se encuentra implicada en procesos inflamatorios como la arterioesclerosis, sino también en procesos aneurismáticos, aunque éstos últimos con una evidencia algo más limitada.

El rol de la inflamación y autoinmunidad es ampliamente conocido en enfermedades como la Diabetes Mellitus. Polimorfismos en las regiones codificantes correspondientes al receptor de la vitamina D puede jugar un papel determinante en el inicio de la autoinmunidad de los islotes pancreáticos⁸. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el 1.25-OH₂-VITD disminuye la formación de células espumosas al evitar la captación de colesterol LDL por las células macrofágicas^{9,10}.

El 1.25-OH₂-VITD favorece el desarrollo de la inmunidad innata y la eliminación de agentes infecciosos a través de la producción nuclear de la molécula catelicidina¹¹. Cerebro, próstata, mama, colon y células inmunes tienen receptores afines para el 1.25-OH₂-VITD¹². EL 1.25-OH₂-VITD regula más de 200 genes implicados en la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y angiogénesis, tales como la p21 y p27¹³. Niveles adecuados de vitamina D disminuye la proliferación celular normal y cancerígena así como su diferenciación terminal¹⁴. Cuando los niveles de 1.25-OH₂-VITD son superiores a 30ng/ml el riesgo de desarrollo de neoplasias de distintas estirpes e infecciones resulta bajo¹¹.

4.2.2 Papel de la vitamina D en la función endotelial.

Estudios experimentales demuestran la acción de la vitamina D sobre las células del endotelio vascular y células musculares lisas que conforma la pared del sistema circulatorio¹⁵. El 1.25-OH₂-VITD disminuye la proliferación de células endoteliales e incrementa la adhesión monocitaria independiente de moléculas de adhesión (**Figura 2**). Además la vitamina D puede atenuar la producción de productos glicosados de las células endoteliales¹⁶.

Como se ha comentado anteriormente, el 1.25-OH₂-VITD disminuye los niveles de IL-6 así como los de NfκB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), favoreciendo así la dilatación dependiente de endotelio³(**Figura 2**). La vitamina D se ha visto envuelta en la reparación vascular a

través de la producción de factores de crecimiento de células musculares lisas aumentando así la proliferación de células musculares lisas quiescentes, disminuyendo la proliferación de aquellas células no quiescentes¹⁷.

Estudios en seres humanos han mostrado que los niveles adecuados de vitamina D mejoran los parámetros de función endotelial (reserva de flujo coronario, rigidez arterial, onda de pulso e hiperemia reactiva)¹⁸.

4.2.3 Papel de la vitamina D en el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

El 1.25-OH₂-VITD suprime la expresión del gen de la renina a través de una reducción de la actividad de la adenilato ciclasa¹⁹. En modelos animales, tratamiento sustitutivo con vitamina D han reducido los niveles de renina plasmática, cifras de tensión arterial e hipertrofia cardíaca²⁰. En estudios transversales de pacientes hipertensos, los niveles de renina plasmática se asociaron de manera inversa con los niveles plasmáticos de vitamina D²¹.

NHANES arroja una odds ratio (OR) de 1.3 para hipertensión arterial comparando el primer con el cuarto cuartil de los niveles plasmáticos de vitamina D. Un meta-análisis que englobaba 4 estudios prospectivos y 17 estudios transversales muestra una OR de 0.73 para el desarrollo de hipertensión arterial con niveles adecuados de vitamina D²²(**Figura 2**).

4.2.4 Papel de la vitamina D en la Trombosis

El 1.25-OH₂-VITD disminuye la expresión del factor procoagulante tisular y favorece la expresión de la molécula anticoagulante trombomodulina²³. Además el 1.25-OH₂-VITD atenúa la activación plaquetaria de las células endoteliales. Análogos de la vitamina D como el paracalcitol y calcitriol disminuyen la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno, así como la expresión de trombospondina, aumentando igualmente los niveles de trombomodulina²⁴.

En 1958, el British Birth Cohort estableció una relación inversa entre los niveles plasmáticos de vitamina D y las concentraciones de activador del plasminógeno, fibrinógeno y D-Dímeros²⁵. Otro estudio de 18791 pacientes muestra una asociación del riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP) (**Figura 2**) con el déficit de vitamina D²⁶.

4.2.5 Papel de la vitamina D en la homeostasis de la Matriz

El 1.25-OH₂-VITD suprime la actividad metaloproteinasa (MMP). Estudios en modelos animales demuestran una elevación de la MMP-2 y MMP-9 en relación al déficit de vitamina D^{27,28}. El aumento de la actividad metaloproteinasa provoca una mayor degradación de la matriz extracelular, proteólisis e inflamación²⁹.

Los cambios en la matriz extracelular con la actividad metaloproteasa se asocia a la formación de procesos aneurismáticos. En un estudio poblacional de hombres ancianos (n=4233), hubo una asociación significativa entre la deficiencia de vitamina D y la presencia de aneurisma de aorta abdominal >35mm³⁰. Hubo un estudio similar con una serie de 236 pacientes con los mismo hallazgos³¹.

4.2.6 Papel de la vitamina D en el miocardiocito

Existe una evidencia experimental que la deficiencia de vitamina D conlleva una maladaptación al remodelado cardiaco atribuible a una progresiva hipertrofia cardiaca y fibrosis intersticial miocárdica³² (**Figura 2**). La falta de actividad del receptor VDR en modelos animales se asocia con hipertensión y elevación de PTH, los cuáles pueden provocar hipertrofia cardiaca³³. Igualmente en modelos animales, el 1.25-OH₂-VITD puede tener efecto antihipertrófico con una pequeña acción sobre la fibrosis cardiaca³⁴.

Se ha visto otras asociaciones con moléculas que intervienen en la fisiopatología cardiaca como es el péptido atrial natriurético (PAN). La secreción de PAN está suprimida por el efecto del 1.25-OH₂-VITD sin tener clara relación con la hipertrofia cardiaca³⁵.

El 1.25-OH₂-VITD interviene en la función cardiaca de una manera activa. La contracción del sarcómero del miocardiocito está regulada por la vitamina D y su interacción con la caveolina-3 en los T-túbulos³⁶. De la misma manera, la relajación del miocardiocito está acelerada por la vitamina D mejorando la perfusión coronaria en diástole³⁵. La contracción cardiaca puede mejorarse gracias al mayor flujo de calcio intracelular del miocardiocito que provoca la vitamina D a través de las vías adrenérgicas³⁷.

La deficiencia de la vitamina D se ha visto relacionada con ciertas patologías cardiacas de gran entidad. El déficit de 1.25-OH₂-VITD durante el embarazo se ha

asociado con el desarrollo de miocardiopatía dilatada en niños³⁸. Aunque algunos estudios sugieren una asociación entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de insuficiencia cardiaca, la relación puede no ser significativa si se ajustan por múltiples factores de riesgo cardiovascular³⁹. Existen dos ensayos clínicos^{40,41} que aportan una falta de beneficio clínico significativo de los efectos de la vitamina D en la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, parece existir una relación entre el déficit de vitamina D y un peor pronóstico entre los pacientes con insuficiencia cardiaca⁴².

4.2.7 Papel de la vitamina D en la calcificación vascular

El déficit de vitamina D se ha relacionado con un mayor grado de calcificación coronaria⁴³ (**Figura 2**). En modelos animales el déficit de vitamina D incrementa la calcificación aórtica a través de un aumento de factores de transcripción osteoblásticos⁴⁴.

Existe un gen denominado “*Klotho*” en relación con el envejecimiento prematuro en ratones. Es una proteína transmembrana de 130-kDa que se expresa en la nefrona distal. Actúa como correceptor del factor de crecimiento fibroblástico 23, y juntos mantienen el balance calcio-fósforo⁴⁵. Su expresión aumenta a través de la activación del receptor de la vitamina D, favoreciendo la fosfaturia y la inhibición de la conversión de la forma activa de la vitamina D.

Dos estudios refieren que este gen previene la calcificación vascular a través de la interrupción de la conversión de células musculares lisas en fenotipo osteoblástico^{46,47}. A su vez, influye en la vasodilatación dependiente de endotelio y en las rutas inflamatorias de la célula muscular lisa⁴⁵.

4.3 HIPOVITAMINOSIS D

4.3.1 Definición de hipovitaminosis D

Actualmente es complejo establecer un límite específico para definir con exactitud el déficit de vitamina D debido a múltiples factores como: la ausencia de una homogenización en las unidades de medida, la variabilidad genética y geográfica, el establecimiento de una diferencia clara entre concéntricas plasmáticas y concentraciones locales a nivel celular y una falta de consenso entre las distintas organizaciones científicas.

Según las guías europeas de práctica clínica de Endocrinología⁴⁸ se establece como déficit de vitamina D los niveles plasmáticos de 25-OH-VITD por debajo de 20ng/ml, definiendo así por tanto la insuficiencia relativa con niveles comprendidos entre 21 y 29ng/ml.

La fundación Internacional de Osteoporosis define el déficit de vitamina D a los niveles plasmáticos de 25-OH-VITD por debajo de 10ng/ml y la insuficiencia con niveles inferiores a 20ng/ml estableciendo además, el objetivo de alcanzar unos niveles de 25-OH-VITD superiores a 30ng/ml. El Instituto de Medicina y la ESCEO (Economic Aspect of Osteoporosis and Osteoarthritis) ⁴⁹ recomiendan unos niveles superiores a 20ng/ml para mantener una correcta salud ósea.

Niveles de 25-OH-VITD comprendidos entre 20 y 32ng/ml aumenta el transporte intestinal de calcio entre un 45-65%. Con niveles de vitamina D entre 30 y 40ng/ml comienza a disminuir la concentración plasmática de PTH relacionándose a su vez con la consecución de múltiples eventos en salud como: la mejora de la función de los miembros inferiores, la disminución del riesgo de caídas y fracturas de cadera, optimización de la salud dental, el aumento de la densidad mineral ósea y la disminución de la incidencia de cáncer de colon. ⁵⁰

Igualmente es difícil establecer un límite superior para las concentraciones de vitamina D, considerándose niveles tóxicos concentraciones superiores a 150ng/ml debido a su relación con la aparición de efectos adversos derivados de la hipercalcemia asociada⁴⁸.

4.3.2 Prevalencia global de la hipovitaminosis D

La deficiencia de vitamina D es un problema mundial que varía en edad, sexo, latitud, dieta, diferencias en la exposición solar, estacionalidad, pigmentación, raza y cultura. Existe un componente genético con la implicación de múltiples genes relacionados en la biosíntesis y activación de distintas rutas metabólicas que mantienen los niveles plasmáticos de vitamina D, así como una gran variabilidad en la expresión de su receptor específico (VDR). El patrón de heredabilidad de estos genes se encuentra alrededor del 23-77%⁵¹.

Actualmente la prevalencia mundial de vitamina D se estima alrededor de un 50%, siendo los niños, adolescentes, mujeres postmenopáusicas y ancianos los subgrupos de pacientes más susceptibles de desarrollar la hipovitaminosis. Alrededor de un billón de personas en todo el mundo sufren deficiencia de 25-OH-VITD^{1,52}.

A nivel mundial, las regiones geográficas con mayor déficit de vitamina D se encuentran en el sur de Asia, África subsahariana y Oriente Medio donde el 50% de la población mantiene niveles inferiores a 20ng/ml de 25-OH-VITD⁵². Entre los países con mayor afectación de hipovitaminosis D se encuentran China y Mongolia, donde el 50% de su población infantil y adolescente objetiva unos niveles de vitamina D alrededor de 5ng/ml⁵³. Arabia Saudí, los Emiratos Árabes, Australia, Turquía, Líbano e India presentan una prevalencia cercana al 50% entre niños, adolescentes y adultos con niveles de vitamina D en torno a 20ng/ml⁵⁴⁻⁵⁶. La prevalencia mundial del déficit de vitamina D entre la población anciana se estima entre un 40 y un 100%^{57,58} y más del 50% de mujeres postmenopáusicas con tratamiento sustitutivo es incapaz de alcanzar niveles superiores a los 30ng/ml⁵⁹.

Múltiples son los estudios realizados en los Estados Unidos registrando la prevalencia de este déficit vitamínico entre sus poblaciones, algunos ejemplos de la prevalencia del déficit entre los diferentes subgrupos son: un 52% de déficit en la población adolescente hispana y de raza negra en Boston⁶⁰, el 48% de mujeres adolescente en Maine⁶¹, el 32% de estudiantes, médicos y residentes⁶², así como el 42% de mujeres en edad fértil en toda la región del país⁶³. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) ha incluido datos de niveles plasmáticos de 25-OH-VITD de personas con edad superior a 12 años llegando a un registro global estadounidense con más de 20.000 personas entre los años 2000 y 2004. Las conclusiones de este gran registro resume que el 68% de los pacientes de raza blanca, el 88% de los hispanos y el 97% de los pacientes de raza negra mantienen unos niveles plasmáticos de 25-OH-VITD por debajo de los 30ng/ml. En un análisis de

subgrupos resume que el 5% de los participantes, el 5% de los adolescentes entre los 12 y 19 años, así como el 6% de los adultos por encima de 20 años no superan las concentraciones de 11ng/ml. ⁶⁴

La situación en Europa es contraria a lo que cabría esperar debido a la mayor exposición solar, de hecho, las personas con una mayor exposición solar sin ningún tipo de protección cutánea suelen mantener niveles superiores a los 30ng/ml. ⁶⁵ Sin embargo, existen grandes diferencias regionales debido a la distinta suplementación de vitamina D entre la dieta de cada país. Un ejemplo representativo son países como Escandinavia, Canadá o la región norte de los Estados Unidos dónde la gran suplementación de vitamina D en la dieta de sus ciudadanos compensa la falta de exposición solar consiguiendo niveles más alto de 25-OH-VITD que Europa Central u Occidental ⁶⁶. Un país como Francia últimamente publica un prevalencia entre el 43-50% de niveles alrededor de 20ng/ml y un 80% con niveles inferiores a 30%. ⁶⁷

Una mención especial a los ciudadanos Europeos, son el subgrupo de personas ancianas, ya que destacan entre los pacientes con mayor riesgo de presentar déficit de vitamina D. Los países europeos dónde sus ancianos presentan niveles más bajos de 25-OH-VITD se encuentra Irlanda y Noruega⁶⁸. Los niveles más altos los podemos encontrar en la región de los países nórdicos⁶⁸. Las personas añosas del resto de Europa presentan niveles intermedios de la vitamina⁶⁸. El estudio SENECA realizado en 19 centros de 11 países europeos describe el estado nutricional juzgado por dieta, antropometría, bioquímica, estilo de vida, salud subjetiva, capacidad física, cognitiva y estado de depresión de la población anciana europea. Entre sus conclusiones destaca que el país con mayor afectación de hipovitaminosis D es Grecia, encabezando Noruega la parte superior de la lista con mayores niveles de 25-OH-VITD. ⁶⁹

4.3.3 Prevalencia de hipovitaminosis D en España

Pese a una gran facilidad climática para la síntesis de 25-OH-VITD en nuestro país, los niveles son muy parecidos, incluso en algunas ocasiones inferiores a los descritos en Europa Central y Escandinavia, como ya se ha comentado anteriormente⁷⁰. Esta posible contradicción, que ocurre, no sólo en España sino en múltiples regiones de la cuenca del Mediterráneo, se explica mediante la escasez de aporte nutricional insuficiente de vitamina D que es incapaz de compensar la síntesis cutánea⁷⁰. La mayor parte de España se encuentra ubicado por encima del paralelo 35, donde la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno y primavera; además, la

mayoría de los españoles tienen una piel más oscura que dificulta la síntesis de vitamina D⁷⁰.

La insuficiencia o déficit de vitamina D en España se encuentra presente en niños y jóvenes, persistiendo en la edad adulta, mujeres postmenopáusicas (osteoporóticas o no) y en ancianos, siendo éste déficit mayor en ancianos que habitan en residencias, con una variación estacional que apenas llega a normalizarse después del verano-otoño⁷¹.

A pesar de una elevada prevalencia de niveles bajos de 25-OH-VITD que ocurre por una inadecuada exposición solar, en personas ancianas españolas se han descrito niveles más bajos en los meses de verano, debido a las elevadas temperaturas que ocurren en ciudades del sur de España como Murcia o Córdoba durante esta época, donde habitualmente la temperatura se encuentra entre los 30 y 40°C; las personas ancianas intentan evitar el sol y prefieren estar en el interior de las casas donde la temperatura es más confortable y agradable. Además, los ancianos están muy advertidos del riesgo de cáncer de piel por la exposición directa al sol, pero en otoño o durante los meses de invierno se benefician de una temperatura más favorable (20-25°C) que les permite tomar el sol con ropas frescas y ligeras y, por tanto, sintetizar vitamina D^{71,72}.

La elevada prevalencia de insuficiencia en vitamina D se da independientemente de la zona geográfica y del punto de corte establecido por los distintos autores, en mujeres postmenopáusicas españolas y en ancianos españoles.

Estos resultados han sido confirmados en su totalidad por un estudio transversal llevado a cabo en unidades de estudio y tratamiento de osteoporosis de toda España al final de la primavera. Se cuantificó la 25-OH-VITD, y se evidencia que más de las tres cuartas partes (76%) de mujeres osteoporóticas postmenopáusicas que aún no han comenzado el tratamiento presentan niveles de 25-OH-VITD por debajo de 30 ng/ml, y un 44% por debajo de 40 ng/ml⁷³.

Los datos mostrados aclaran que existe una insuficiencia y un franco déficit de vitamina D en la población española en todas las edades estudiadas y en ambos sexos, similar a la existente en todo el mundo incluyendo regiones muy soleadas y a la existente en otros países de la cuenca del Mediterráneo con similares posibilidades de exposición al sol. La prevalencia de hipovitaminosis D es aún mayor en pacientes con

factores de riesgo para presentar niveles séricos bajos de vitamina D, obesos y en ámbitos de pobreza. ⁷⁴

4.3.4 Prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes hospitalizados

La prevalencia del déficit de vitamina D en los pacientes hospitalizados es relativamente amplia. La situación de hipovitaminosis D en pacientes europeos institucionalizados es alarmante. La National Diet and Nutrition Survey realizada entre 1994 y 1995 en pacientes institucionalizados de Reino Unido con una edad superior a 65 años reveló una prevalencia entre el 2,7 y el 35% de niveles de 25-OH-VITD entre 12,5 y 25ng/ml⁷⁵. Así más del 50% de los pacientes hospitalizados de Reino Unido⁷⁶, España⁷⁴ y Francia⁷⁷ presentan niveles entre el 3 y 12ng/ml. Países como Suecia⁷⁸ destacan con un 50% de pacientes hospitalizados con niveles de 25-OH-VITD en torno a 30ng/ml, Finlandia⁷⁹ con un déficit severo por debajo de 20ng/ml en el 20% de sus pacientes hospitalizados, siendo la situación incluso más preocupante en Dinamarca dónde estas cifras alcanzan el 44%⁸⁰.

Existen estudios que estiman la prevalencia de vitamina D en pacientes ingresados. Un artículo publicado en NEJM ⁵⁷ con un tamaño muestral de 164 pacientes con media de edad de 62 años, resalta un 54% de pacientes con niveles inferiores a 15ng/ml con un 22% de pacientes con déficit severo establecido por debajo de 8ng/ml(**Figura 3**). La media de niveles plasmáticos de 25-OH-VITD de los pacientes institucionalizados fue de 15±9ng/ml. Existieron múltiples condiciones asociadas al déficit de manera significativa como las drogas anticonvulsiantes, (p=0,04), la hemodiálisis (p=0,007), el síndrome nefrótico (p=0,04) y la estación del invierno (p=0,04). De las múltiples comorbilidades, sólo la diabetes (p=0,04) y la hipertensión (p=0,009) se asociaron de manera significativa al déficit de 25-OH-VITD. La menor toma de vitamina D, niveles bajos de calcio iónico y albúmina, así como niveles altos de fosfatasa alcalina y PTH se relacionaron significativamente con la hipovitaminosis.

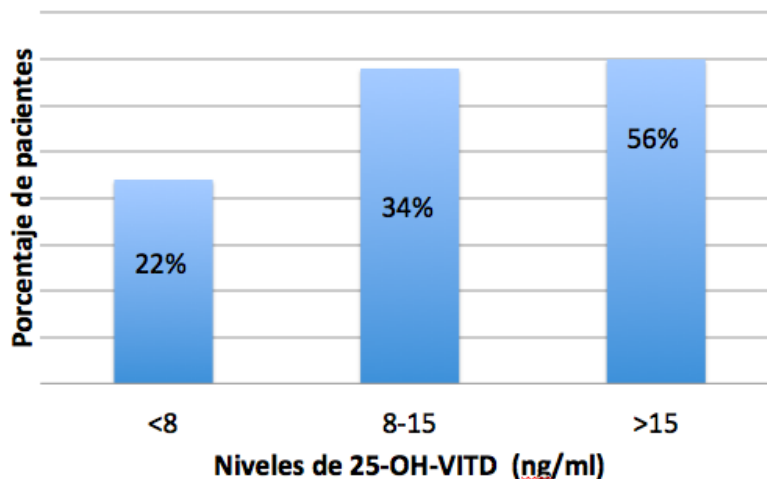


Figura 3. Prevalencia de vitamina D en pacientes hospitalizados

Modificado de Thomas MK⁵⁷

Otro estudio ⁸¹ de menor tamaño muestral (n=80) realizado en Islandia con pacientes ingresados con una media de edad de 83 ± 7.9 años reveló un 12,3% de pacientes con niveles inferiores a 25ng/ml. Se demostró no haber relación significativa entre el déficit vitamínico y el estado nutricional, la edad o la estación del año. Arrojó resultados curiosos y determinantes como que el IMC se asocia de forma negativa y significativa con los niveles plasmáticos de 25-OH-VITD de los pacientes hospitalizados.

En base a todo lo expuesto, resulta evidente, que el problema de la hipovitaminosis D adquiere un carácter mundial sin apenas diferencias etarias o geográficas. La falta de consenso y criterios uniformes dificulta la tarea de establecer los niveles óptimos de la vitamina para una correcta salud ósea y cardiovascular. En consecuencia, es necesario indagar en el estudio de las poblaciones más susceptibles para llevar a cabo una prevención o restitución del déficit para evitar los potenciales eventos adversos derivados de su carencia.

4.3.5 Causas de hipovitaminosis D (Tabla 1)

Reducción de síntesis

- Uso de protectores solares
- Pigmentos cutáneos
- Edad
- Estación
- Latitud
- Injertos cutáneos

- Tiempo del día

Disminución de la biodisponibilidad

- Síndromes de malaabsorción
 - Fibrosis Quística
 - Celiaca
 - Whipple
 - Crohn
 - Cirugía
 - Medicamentos
- Obesidad

Mala alimentación

- Falta de suplementación

Incremento del catabolismo

- Anticonvulsiantes
- Glucocorticoides
- Antiinflamatorios no esteroideos

Disminución de la síntesis de 25-OH-VITD

- Fallo hepático

Incremento de las pérdidas urinarias

- Síndrome nefrótico

Disminución de la síntesis de 1.25-OH²-VITD₃

- Enfermedades renales crónicas

Causas hereditarias

- Mutación del gen 1-OHasa
- Mutación del gen VDR

Trastornos adquiridos

- Tumores productores de FGF-23
- Hiperparatiroidismo primario
- Hipertiroidismo
- Enfermedades Granulomatosas

Tabla 1: Causas de hipovitaminosis D

VDR, Receptor de Vitamina D; FGF-23, Factor de crecimiento fibroblástico.

Adaptado de Holick¹

4.4 VITAMINA D Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Diversos estudios clínicos transversales han demostrado la relación entre los niveles bajo de vitamina D y la alta actividad de renina plasmática, hipertensión arterial, calcificación coronaria con un aumento en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares⁸². A pesar de diversas observaciones clínicas, son necesarios datos prospectivos debido a que la deficiencia de vitamina D podría ser una consecuencia más que una causa de enfermedad cardiovascular. Además, los datos obtenidos de estudios clínicos u hospitalarios podrían caer en sesgo de selección o de confusión, ya que los pacientes que padecen enfermedades crónicas suelen estar afectados de desnutrición con un menor acceso a la exposición solar.

Un gran estudio observacional danés⁸³ que incluyó a más de 12.000 pacientes entre los años 1993 y 2008 con una mediana de seguimiento de 10 años demostró una relación significativa entre el estatus de 25-OH-VITD y la mortalidad por todas las causas (enfermedades respiratorias, digestivas, endocrinas, nutricionales y metabólicas). No hubo relación significativa entre la deficiencia vitamínica y las muertes de origen neurológico, circulatorio u oncológico. La deficiencia de vitamina D <10ng/ml se correlacionó de manera significativa con el desarrollo de síndrome metabólico e hipercolesterolemia. No hubo relación, sin embargo, entre la hipovitaminosis D y el desarrollo de ictus, accidentes isquémicos transitorios o hipertensión arterial. Este gran estudio demuestra una asociación inversa entre los niveles de 25-OH-VITD y la mortalidad, sin embargo, ésta no puede ser explicada desde el punto de vista de las enfermedades cardiovasculares.

Sin embargo, en un estudio observacional⁸⁴ donde se reclutaron 1.739 pacientes con una edad media de 59 años sin enfermedad cardiovascular previa, 120 pacientes desarrollaron un primer evento cardiovascular en una mediana de seguimiento de 5,4 años, entendiendo como evento cardiovascular al infarto de miocardio, angina de pecho, ictus, accidente isquémico transitorio, claudicación intermitente o insuficiencia cardíaca. Los pacientes que desarrollaron un primer evento cardiovascular presentaron niveles más bajos de 25-OH-VITD que aquellos que no lo presentaron, siendo este efecto mayor entre los pacientes hipertensos.

Un metanálisis de estudios prospectivos del año 2012⁸⁵, demuestra, en líneas generales, una relación inversa entre los niveles circulantes de 25-OH-VITD (20-60ng/ml) y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Con un total de 19 artículos

independientes con un tamaño muestral de 65.994 participantes, la deficiencia de vitamina D demostró un riesgo relativo de 1.52 (95%IC, 1.30-1.77) para el total de enfermedades cardiovasculares, 1,42 (95%IC, 1.19-1.71) para mortalidad cardiovascular, 1.38 (95%IC, 1.21-1.57) para enfermedad coronaria y 1.64 (95%IC, 1.27-2.10) para el ictus.

Un estudio de casos y controles⁸⁶ examinó a 18.225 hombres entre 40 y 75 años con ausencia de enfermedad cardiovascular. Durante un seguimiento de 10 años, 454 hombres desarrollaron infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal o muerte de origen coronario. La deficiencia de vitamina D (≤ 15 ng/ml) suponía un mayor riesgo de IAM en comparación con niveles suficientes (>30 ng/ml) (riesgo relativo [RR], 2,42; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,53 a 3,84, $p < 0.001$). Incluso los hombres con niveles intermedios de 25-OH-VITD suponían un mayor riesgo en comparación con aquellos con niveles suficientes (riesgo relativo [RR], 1,60 [IC del 95%, 1,10-2,32], y [RR], 1,43 [IC del 95%, 0,96 a 2,13], respectivamente).

Otro estudio de casos y controles⁸⁷ intentó averiguar la asociación entre niveles bajos de 25-OH-VITD y la mortalidad global, por cáncer y por enfermedad cardiovascular en 13.331 pacientes mayores de 20 años entre 1988 y 1994 con un seguimiento hasta el año 2000. El análisis multivariante demostró que la edad avanzada, el sexo femenino, la raza no blanca, diabetes, tabaco y el sobrepeso fueron asociados de manera independiente con niveles bajos de vitamina D ($< 17,8$ ng/ml), mientras que la actividad física, la suplementación oral de vitamina D y la estación fuera de invierno estaba relacionado de manera inversa. Durante un seguimiento medio de 8,7 años hubo 1.806 muertos, entre ellos 777 por enfermedad cardiovascular. Los niveles más bajos de vitamina D se asociaron con un aumento del 26% en las tasas de mortalidad por cualquier causa y un riesgo atribuible poblacional del 3,1%

Un estudio observacional⁸⁸ estudió a 2.312 participantes libres de enfermedad cardiovascular al inicio del estudio, analizando niveles plasmático de 25-OH-VITD y PTH. Hubo 384 participantes (17%) con concentraciones séricas de 25-OH-VITD inferior a 15ng/ml y 570 (25%), con concentraciones en suero de PTH superior a 65pg/ml. Cada concentración inferior a 10 ng/ml de 25-OH-VITD se asoció con un incremento del 9% en el riesgo relativo de mortalidad y un 25% en infarto de miocardio. Concentraciones séricas de 25-OH-VITD < 15 ng/ml se asociaron con un 29% en el

riesgo de mortalidad. Las concentraciones séricas de PTH ≥ 65 pg/ml se asociaron con un 30% mayor riesgo de insuficiencia cardíaca.

Esta asociación de eventos cardiovasculares y deficiencia de vitamina D parece clara en pacientes libres de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no es tan fehaciente en pacientes afectados de patología cardiovascular. El estudio LURIC⁸⁹ fue un estudio prospectivo de una cohorte de 3.258 pacientes (hombres y mujeres) de una edad media de 62 años previstos para realización de cateterismo coronario por enfermedad cardiovascular. Durante un seguimiento medio de 7,7 años, 737 pacientes (22,6%) fallecieron, incluyendo 463 de causa cardiovascular. Los pacientes en los dos cuartiles más bajos de 25-OH-VITD (7,6 y 13,3ng/mL) tuvieron mayor riesgo de muerte por cualquier causa y por causa cardiovascular (HR, 2,08; 95% intervalo de confianza [IC]: 1,60 a 2,70, y HR, 1,53, IC 95%, 1,17 a 2,1; respectivamente) y (HR, 2,22, IC 95%, 1,57-3,13, y HR, 1,82, IC 95%, 1,29-2,58; respectivamente). Sin embargo el estudio KAROLA⁹⁰ pone en duda lo citado anteriormente. Se midieron los niveles séricos de 25-OH-VITD de 1.125 pacientes con enfermedad cardiovascular de 2 clínicas alemanas sometidas a un programa de rehabilitación de 3 semanas después de un episodio cardiovascular agudo, y los participantes fueron seguidos durante un máximo de 8 años. Se estudió la incidencia de eventos cardiovasculares (fatales y no fatales, incluyendo infarto de miocardio, ictus y muertes por enfermedades cardiovasculares) y todas las causas de mortalidad de acuerdo con los cuartiles de 25-OH-VITD (puntos de corte de 15 y 30ng/ml). Durante el seguimiento, se registraron 148 eventos cardiovasculares y 121 muertes. El aumento del riesgo de incidencia y mortalidad para el cuartil más bajo en comparación con el cuartil más alto era débil y no significativa [HR] (cuartil1) = 1,15 [0,72-1,84], HR (<15ng/ml) = 1,17 [0,61 a 2,23]y [HR] (cuartil1) = 1,29 [0,77-2,14], HR (<15ng/ml) = 1,87 [0,91-3,82])

Los estudios anteriores demuestran el aumento de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con riesgo cardiovascular bajo o intermedio. Sin embargo un estudio⁹¹ investiga la prevalencia y el impacto pronóstico del estatus de vitamina D en pacientes ingresados en el hospital por IAM, usando la espectrometría de masas dónde el riesgo cardiovascular es el más elevado. Estudiaron 1.259 pacientes con IAM, incluyendo elevación de ST (STEMI) y sin elevación de ST (NSTEMI) entre Agosto de 2004 y Abril 2007. La forma predominante de la vitamina D en plasma fue el 25-OH-VITD con niveles casi indetectables de 25-OH-VITD. Una mayor proporción de pacientes con niveles bajos de 25-OH-VITD tuvieron IAM previo, HTA o DM. La mayoría de pacientes con IAM tienen carencias de vitamina D. Siendo el 74%

deficientes (<20ng/ml) y un 36,3% muy deficientes (<10ng/ml). Los niveles más bajos de vitamina D se registraron en Enero mientras que los más altos se obtuvieron en Junio. Esta asociación se asocia fundamentalmente con eventos no fatales como hospitalización por insuficiencia cardiaca o reinfarto y no con la mortalidad cardiovascular.

Numerosos son los estudios que intentan demostrar una asociación entre la hipovitaminosis D con los distintos factores de riesgo cardiovascular, así como las diversas enfermedades cardiovasculares. Debido a su implicación clínica y al mayor interés en su aprendizaje, dedicaremos especial atención a los diferentes artículos de la literatura que pretenden asociar la deficiencia de vitamina D con la hipertensión arterial y riesgo de diabetes mellitus.

4.4.1 Vitamina D e hipertensión arterial

La hipertensión esencial resulta del desbalance entre la vasoconstricción y la vasodilatación a favor de la vasoconstricción. Este equilibrio está regulado por múltiples factores genéticos y epigenéticos entre los que se puede encontrar los niveles de vitamina D⁹².

Son múltiples los estudios que han relacionado los niveles de 25-OH-VITD con las cifras altas de tensión arterial, sin embargo, resulta difícil establecer un sustrato fisiológico de esta relación. Un estudio⁹³ ha hallado una conexión genética entre múltiples genes relacionados con la síntesis de vitamina D y la hipertensión arterial. Este meta-análisis de 35 estudios engloba una gran población de 108.173 pacientes de registros como el "International Consortium on Blood Pressure (ICBP)", el "Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) consortium", y el "Global Blood Pressure Genetics (Global BPGen) consortium". Concluyen que los niveles más elevados de vitamina D se asocian a un decremento en las cifras de tensión arterial sistólica, diastólica y en la odds de hipertensión arterial de manera significativa.

Distintos estudios observacionales han demostrado una tendencia a mayores cifras de tensión arterial en los meses de invierno así como en ubicaciones lejanas del Ecuador, lo que sugiere que la disminución en la capacidad de síntesis de vitamina D se relaciona con la hipertensión arterial⁹⁴. El sustrato fisiopatológico que puede explicar quizás esta asociación, puede venir determinado en el papel de la vitamina D en la regulación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA)¹⁹. Existen otras

hipótesis como la regulación del 25-OH-VITD en la función del endotelio vascular, en las concentraciones intracelular de calcio en las células de músculo liso o en sus propiedades antiinflamatorias⁹⁵. Dado que la actividad inapropiada elevada del sistema RAA contribuye a la hipertensión y al riesgo cardiovascular, muchos estudios observacionales y de intervención se han centrado en la investigación del papel de los metabolitos de la vitamina D en el desarrollo de la hipertensión con diferentes resultados⁹⁶.

La mayoría de los estudios que han evaluado la asociación entre la hipovitaminosis D y el riesgo de hipertensión arterial han sido transversales. Los escasos estudios longitudinales y prospectivos han arrojado resultados muy dispares. En un análisis longitudinal⁹⁷ de 613 hombres del Health Professionals' Follow Up Study y 1.198 mujeres del Nurses' Health Study con un seguimiento de 4 a 8 años, Forman et al observaron un riesgo relativo para la incidencia de hipertensión arterial del 3,18 (95% [CI], 1,39-7,29) comparando los niveles más bajo de vitamina D (<15ng/ml) con los más altos (30ng/ml). Los mismos autores consecuentemente en un estudio de casos y controles⁹⁸ del Nurses' Health Study observaron una odds ratio para la incidencia de diabetes del 1,66 cuando se comparaban los niveles más bajos con los más altos de 25-OH-VITD. En el estudio longitudinal "Michigan Bone Health and Metabolism Study"⁹⁹, Griffin et al evaluaron el riesgo de hipertensión sistólica durante 14 años en 559 pacientes de raza blanca a quienes se les había medido los niveles de 25-OH-VITD en 1993 y de nuevo en 2007. Aquellos pacientes con niveles por debajo de 32ng/ml de 25-OH-VITD fueron asociados con un mayor riesgo de hipertensión arterial en 2007 (odds ratio, 3.0; 95% CI, 1.01-8.7). Por el contrario, Jorde et al¹⁰⁰ reflejaron observaciones conflictivas del "Tromso study" en un estudio con un seguimiento de 14 años (1994-2008) a aquellos pacientes que estaban libres de terapia antihipertensiva. Los niveles de 25-OH-VITD no predijeron la incidencia de hipertensión arterial en los pacientes estudiados, aunque hay que destacar, que hubieron múltiples factores de confusión que no fueron controlados que precisarían de estudios randomizados para su creencia fehaciente.

Un artículo de revisión²¹ estudia la asociación de la vitamina D con la hipertensión arterial con unos resultados algo controvertidos sobre estudios observacionales publicados hasta 2014. Diez estudios prospectivos con un tamaño muestral de 58.236 pacientes estiman un riesgo relativo de 0.76 (95%IC, 0.63-0.90) comparando los niveles más altos y bajos de 25-OH-VITD. Igualmente, el análisis de 19 estudios transversales con un tamaño muestral de 90.535 pacientes arrojan una odds ratio de

0.79 (95%IC, 0.73-0.87) para la incidencia de hipertensión arterial en aquellos pacientes con déficit de vitamina D. No hubo un incremento del riesgo de hipertensión arterial en pacientes más ancianos con déficit de vitamina D, sin embargo, hubo una relación significativa y fuerte entre los niveles de 25-OH-VITD y las cifras de tensión arterial entre mujeres jóvenes. A pesar de que la evidencia existente hasta la fecha apunta a una relación entre la vitamina D y la tensión arterial, los datos de este meta-análisis sobre estudios observacionales, hacen preguntarnos la causalidad de esta relación.

Estudios de intervención controlando la exposición de luz ultravioleta han mostrado algunos resultados mixtos. Krause et al¹⁰¹ observaron disminuciones muy leves en pacientes hipertensos no tratados, sin embargo, Scragg et al¹⁰² no observaron ningún tipo de cambio en la población normotensa. Ambos estudios fueron bien diseñados, con incrementos significativos de la concentraciones de 25-OH-VITD tras la exposición solar.

A día de hoy, existen pocos estudios que involucren la terapia de vitamina D en el efecto de las cifras de tensión arterial. La mayoría de esos estudios no encuentran asociación significativa entre los suplementos de vitamina D y la tensión arterial o la hipertensión arterial. El estudio más amplio fue el Women's Health Initiative¹⁰³ (n = 36.282), diseñado para evaluar si 400UI diarias de vitamina D3 junto a suplementos de calcio reducían las fracturas y el riesgo de cáncer en comparación con placebo. Después de 7 años de seguimientos no hubo cambios en las cifras de tensión arterial ni en la incidencia de hipertensión arterial. La interpretación de esos resultados estaba limitada por la modesta suplementación de vitamina D3 en el brazo de tratamiento. El segundo estudio más grande¹⁰⁴ (n=438) fue diseñado para evaluar el efecto de la suplementación de vitamina D3 en la pérdida de peso en pacientes obesos, sin excluir el uso de medicación antihipertensiva. Después de un año de randomización a vitamina D3 40.000 o 20.000UI/semana o a placebo, no hubo diferencias significativas en las cifras de tensión arterial. Solamente dos ensayos randomizados y prospectivos^{105,106} han sido diseñado para evaluar la tensión arterial como objetivo primario en pacientes libres de medicación antihipertensiva con resultados mixtos. El primer estudio mostró que la dosis única de 100.000 UI de vitamina D3 en población con deficiencia no mostró mejoría de las cifras de tensión arterial después de cinco semanas en comparación con placebo. En el segundo estudio, mujeres ancianas con deficiencia de 25-OH-VITD que recibieron 800UI /semana de vitamina D3 tuvieron una modesta, pero significativa, reducción de las cifras de tensión sistólica (7 mmHg)

cuando se compararon con placebo. Sin embargo, la corta duración del seguimiento y el pequeño tamaño muestral (n=148) limitaba la potencia en la interpretación de los resultados positivos.

Se hace necesario el desarrollo de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para evaluar de manera óptima la influencia de la terapia con vitamina D sobre la tensión arterial. Los futuros estudios de intervención deberán tener suficiente tamaño muestral, mayor duración del seguimiento, dosis más altas de suplementos de vitamina D y una restricción del uso de drogas antihipertensivas. Los últimos meta-análisis han tratado incluir múltiples variables anteriormente citadas en sus interpretaciones, así Witham et al¹⁰⁷ fue capaz de detectar un efecto reductor de la presión arterial al limitar su análisis exclusivamente a pacientes hipertensos. Pittas et al¹⁰⁸ observó este mismo resultado en pacientes que recibían tratamiento suplementario por encima de 1.000UI/día. El meta-análisis de Burgaz et al¹⁰⁹ detectó una reducción de la probabilidad de hipertensión cuando se compara la categoría más alta de 25-OH-VITD en relación con la más baja (OR 0,73; IC del 95%, 0,63-0,84). Sin embargo, Elamin et al¹¹⁰ no detectó ningún efecto reductor de la presión arterial con la suplementación de vitamina D.

El estudio VITAL¹¹¹ es un ensayo aleatorizado controlado de gran tamaño (n = 20.000) que tiene como objetivo evaluar el impacto de la suplementación de vitamina D3 (2.000UI/día) sobre los resultados cardiovasculares y el cáncer durante un periodo superior a los 5 años en la población estadounidense. El tamaño, la duración del seguimiento, y la dosis más alta de vitamina D3 de este diseño supondrá la suficiente potencia para examinar la influencia a largo plazo del 25-OH-VITD sobre la presión arterial.

Por último y dentro de este apartado, cabe destacar, que aquellos pacientes diagnosticados de hipertensión arterial junto con cifras bajas de 25-OH-VITD se han relacionado con una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria e hipertensión pulmonar.¹¹²⁻¹¹⁴

4.4.2 Vitamina D y diabetes mellitus

La vitamina D ha sido asociada con la disfunción de las células β -pancreáticas (**Figura 4**), la sensibilidad periférica a la insulina, incidencia de diabetes y mortalidad en pacientes diabéticos¹¹⁵. Sin embargo, no existe la suficiente evidencia en ensayos clínicos en pacientes humanos que demuestran que el aporte de vitamina D como

suplemento alimenticio mejore los perfiles diabéticos o retrasen el inicio de la diabetes. Al igual que en la hipertensión el mecanismo responsable que asocia la vitamina D con el control glucémico es la regulación por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). El SRAA afecta negativamente al control de la célula β -pancreática y a la sensibilidad periférica a la insulina (**Figura 4**). Se especula que una regulación a la baja del SRAA puede beneficiar a los niveles glucémicos y regulación de la enfermedad diabética.¹¹⁶

Estudios animales y experimentos in vitro han evidenciado una activación deletérea de las células del SRAA de los islotes pancreáticos debido a la hiperglucemia, dando como resultado una disfunción y disminución de las células β -pancreáticas con una mayor activación del SRAA¹¹⁷. La actividad de las células del SRAA de los islotes pancreáticos está evidenciado por modelos animales de diabetes, donde la administración de antagonistas del SRAA mejoran la función de la célula β -pancreática, disminuye el estrés oxidativo y previene la fibrosis y la apoptosis de los islotes^{118,119}. Estos estudios experimentales pueden explicar en parte el control o reducción de la incidencia de diabetes asociado con los antagonistas del SRAA en algunos ensayos clínicos humanos y meta-análisis. Cheng et al¹²⁰ observó un incremento de la actividad del SRAA en células de los islotes pancreáticos en ratas con ausencia de expresión del receptor VDR. Además, otros estudios independientes han mostrado que, en presencia de 1.25-OH₂-VITD las células insulares del páncreas mejoran la secreción de insulina con una atenuación local del SRAA¹²¹. Estos hallazgos sugieren que el antagonismo del SRAA en la célula β -pancreática mejora su función, así como que la estimulación de los receptores VDR pueden mejorar la secreción de insulina mediante una regulación negativa de la expresión de renina.

La vitamina D puede tener un efecto beneficioso sobre la acción de la insulina, bien de manera directa, estimulando la producción de receptores periféricos de insulina, o bien indirectamente, regulando el calcio extracelular y el flujo a través de las membranas plasmáticas celulares para mantener un pool de calcio intracelular¹²². Cambios en las concentraciones celulares y extracelulares de calcio puede producir una resistencia periférica a la insulina debido a una alteración en las vías de señalización celular con una disminución del transporte de glucosa¹²³. Existen diversos estudios transversales que asocian la disminución de vitamina D con una reducción a la sensibilidad a la insulina. Algunos, pero no todos, estudios observacionales han mostrado una relación inversa entre el déficit de vitamina D y la resistencia insulínica¹²⁴.

Es globalmente conocido que la diabetes es una enfermedad inflamatoria sistémica¹²⁵. La inflamación sistémica ha sido asociada a la insulín-resistencia (**Figura 4**), pero el alto contenido plasmático de citoquinas pro-inflamatorias pueden inducir apoptosis en las células β -pancreáticas. La vitamina D puede favorecer la supervivencia celular disminuyendo y regulando los niveles de citoquinas pro-inflamatorias¹²⁶ (**Figura 4**). Existen estudios muy limitados y conflictivos que estudian la asociación de la hipovitaminosis D con el estado inflamatorio de la diabetes mellitus.¹²⁷

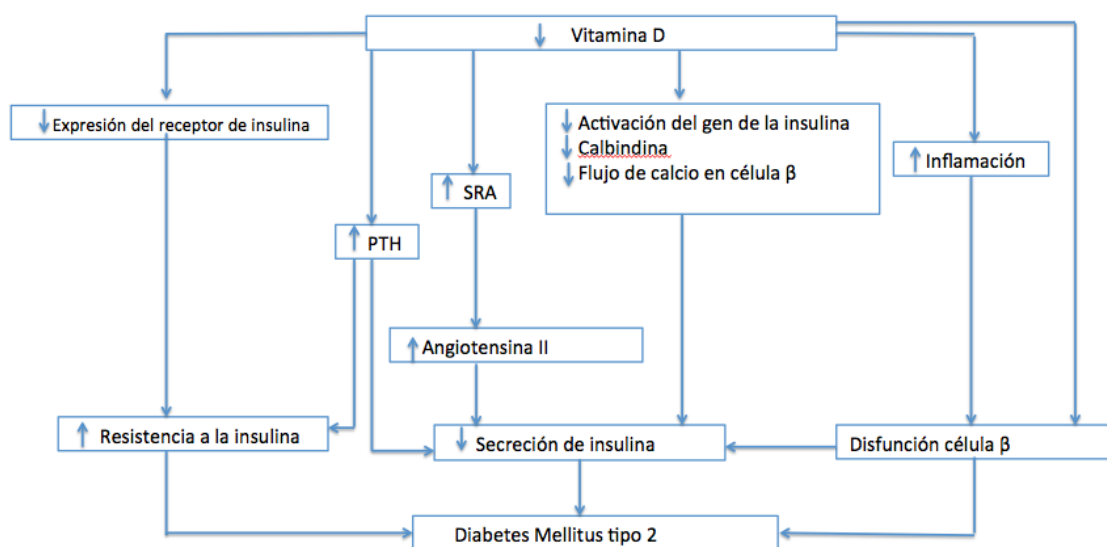


Figura 4: Déficit de vitamina D y su relación con la diabetes mellitus tipo 2.

SRA, Sistema Renina Angiotensina; PTH, Hormona Paratiroidea

Modificado de Nakashima¹²⁸

Existe abundantes estudios clínicos en humanos que examinan la potencial asociación entre niveles de vitamina D (o su ingesta) con el control glucémico e incidencia de diabetes. Desafortunadamente, la mayoría son estudios transversales o no se encuentran específicamente diseñados para evaluar estos objetivos. Además, los estudios de diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 no deben compararse debido a que la fisiopatología de estas dos condiciones son claramente distintas.

El EUROpe and DIABetes (EURODIAB)¹²⁹ fue un estudio caso-control con unos resultados favorables hacia la suplementación de 25-OH2-VITD en la infancia con una reducción de las odds para el desarrollo de diabetes tipo 1 (OR 0.67; 95% CI, 0.53-0.86). En un estudio de cohortes de nacimientos finlandeses¹³⁰ (n=12.231) con un

seguimiento hasta los treinta años de edad, el grupo de niños que recibieron un aporte de 2000IU/d vitamina D3 durante el primer año de vida tuvo una reducción del riesgo relativo del 0.22 (95% CI, 0.05-0.89) para el desarrollo de diabetes tipo 1 cuando se comparó con el grupo que recibió menos. Aunque ambos estudios aportan un efecto inmunomodulador de la vitamina D, son estudios limitados por su diseño retrospectivo y el escaso número de casos con desarrollo de diabetes tipo 1 durante el seguimiento. Por el contrario, análisis longitudinales del “Diabetes Autoimmunity Study in the Young” no encontraron asociación entre los niveles de 25-OH2-VITD con la autoinmunidad de los islotes o progresión de la diabetes tipo 1 en una muestra de 2.644 niños¹³¹. A día de hoy, estudios prospectivos a gran escala están evaluando el efecto de la terapia de vitamina D en la incidencia de diabetes tipo 1.

Estudios transversales han evaluado la diabetes tipo 2 con resultados inconcluyentes. Scragg et al¹³² evaluó a más de 6.000 individuos del National Health and Nutrition Examination Survey hallando que el cuartil más bajo de 25-OH2-VITD estuvo asociado con el diagnóstico de diabetes en comparación con el cuartil más alto. Sin embargo, esta apreciación fue observada solamente en la raza negra no hispánica (n=1.736). Otros análisis de cohortes mayores han demostrado una asociación inversa entre los metabolitos de la vitamina D y la hemoglobina glicada¹³³, la prevalencia de diabetes¹³⁴ y el desarrollo de diabetes a 5 años¹³⁵. Los estudios que han evaluado el mecanismo de producción de diabetes tipo 2 con el déficit de vitamina D han observado que la concentración de 25-OH2-VITD está relacionada positivamente con la adiponectina¹³⁶ (un péptido circulante que promueve la sensibilidad a la insulina), pero estos estudios no estuvieron diseñados para evaluar la afectación de la sensibilidad de la insulina. Muscogiuri et al¹³⁷ demostraron, quizás, el mecanismo más evidente del impacto negativo del déficit de vitamina D en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. En 39 pacientes no diabéticos, euglucémicos con hiperinsulinemia, las concentraciones de 25-OH2-VITD no estuvieron asociadas con la sensibilidad periférica a la insulina después de ajustar por factores de confusión, como el índice de masa corporal. Este estudio resalta uno de los dos mayores factores de confusión cuando se evalúa una verdadera relación causal entre vitamina D y diabetes. La primera es que el índice de masa corporal es un indicador predictor de 25-OH2-VITD y diabetes. El segundo es que la toma de sodio en la dieta modifica de forma aguda la sensibilidad a la insulina y la actividad del SRAA. Por ello, estudios intervencionistas con aleatorización y control de la toma de sodio en la dieta son necesarios para evaluar una relación causal entre el déficit de 25-OH2-VITD y la incidencia de diabetes.

Estudios prospectivos y longitudinales han mostrados resultados mixtos. En un estudio de cohortes finlandés¹³⁸ con un seguimiento de más de 40.000 pacientes no diabéticos durante 17 años, se encontró 187 casos de diabetes mellitus tipo 2. Aunque el riesgo relativo de desarrollo de diabetes entre el mayor y menor cuartil de 25-OH2-VITD después de un ajuste multivariado fue sugerente de un efecto protector (RR=0.70), el resultado no fue estadísticamente significativo.

Hasta la fecha, estudios intervencionistas han rebatido la teoría de que la vitamina D beneficia la sensibilidad de la insulina. Sin embargo, es importante anotar que la mayoría no estuvieron diseñados específicamente para esa cuestión. En el Women's Health Initiative¹³⁹, mujeres postmenopáusicas fueron aleatorizadas a recibir una dosis de vitamina D3 (400UI/d) o placebo. Después de un seguimiento de 7 años, la hazard ratio de incidencia de diabetes tipo 2 fue del 1.01 (95% CI, 0.94-1.10), sugiriendo un efecto nulo. En dos estudios intervencionistas aleatorizados y controlados con placebo^{104,140}, la dosis de vitamina D3 fue claramente más alta con una cantidad de 40.000UI/semanales. El primer estudio no demostró mejora del control glucémico en 32 pacientes con diabetes tipo 2 bajo tratamiento con metformina e insulina durante un tratamiento de 6 meses. El segundo estudio arrojó una ausencia de mejora a la tolerancia a la glucosa en 330 pacientes no diabéticos tratados durante un año. Por el contrario, 2 estudios más pequeños, intervencionistas y controlados por placebo, demostraron una mejora significativa en el modelo homeostático de resistencia insulínica en 42 mujeres del sur de Asia que recibieron 4.000 IU/d de vitamina D3 durante 6 meses, y en las glucemias postprandiales y hemoglobina glicada en pacientes diabéticos tipo 2 que reciben bebidas fortalecidas con vitamina D durante 3 meses^{141,142}.

Sólo un estudio ha sido diseñado para ver el efecto protector de la vitamina D contra el desarrollo de la diabetes tipo 2. Un total de 2477 pacientes de edad avanzada (edad media de 77 años), fue aleatorizada a recibir 800IU/d de vitamina D y 1000mg de calcio o placebo durante un periodo de 24-62 meses. La vitamina D en combinación con el calcio no fue capaz de prevenir el desarrollo de diabetes o reducir la medicación antidiabética.¹²⁸

Los resultados de cada uno de estos estudios intervencionistas están limitados por una combinación de una corta duración de seguimiento, escasa potencia, mal diseño para detectar eventos de interés, dosis de vitamina D insuficiente y descontrol dietario en la toma de sodio durante la evaluación de la sensibilidad a la insulina. Revisiones sistemáticas y distintos metanálisis han tratado de abordar estas limitaciones, pero han

llegado a la conclusión de que no existen datos en humanos que soporten una asociación entre la vitamina D y la diabetes ⁹⁶.

4.5 VITAMINA D Y ATEROESCLEROSIS CORONARIA

4.5.1 Papel de la vitamina D en la patogénesis de la enfermedad arterial

coronaria ¹⁴³

La deficiencia de vitamina D está envuelta en la patogénesis de la enfermedad arterial coronaria (EAC) debido a que su receptor se encuentra en múltiples tejidos regulando la tensión arterial (a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona), modulando el crecimiento y proliferación de células madres incluyendo células musculares lisas y cardiomiocitos. A continuación se describe con detenimiento la implicación de la hipovitaminosis D en diversos mecanismos fisiopatológicos que conducen a la EAC:

4.5.1.1 Función cardíaca

Existe suficiente evidencia que demuestra que la deficiencia de vitamina D tiene efectos adversos sobre la función cardíaca. El receptor de la vitamina D (VDR) ha sido encontrado en células del corazón de rata estando la deficiencia de vitamina D involucrada en un proceso de hipertrofia y fibrosis cardíaca¹⁴⁴. Las metaloproteinasas pueden estar relacionadas con la fisiopatología del déficit de vitamina D¹⁴⁵. El estudio Framingham mostró que los hombres con niveles elevados de MMP-9 en plasma tenían un aumento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, así como un adelgazamiento de la pared ventricular, con el consecuente incremento de mortalidad y morbilidad de enfermedades cardiovasculares¹⁴⁶. La suplementación de vitamina D disminuye los niveles de MMP-9 y MMP-2. Igualmente, la reversibilidad de la cardiomegalia mediante la suplementación de calcio y vitamina D ha sido descrito en niños con raquitismo¹⁴⁷ y en adultos con insuficiencia cardíaca congestiva¹⁴⁸.

4.5.1.2 Hipertensión

El receptor del 1.25-OH₂-VITD ha sido descrito en células musculares lisas, soportando un papel muy importante en la regulación de la contracción y presión arterial¹⁴⁹. Estudios observacionales de vitamina D han mostrado que el 25-OH-VITD se encuentra en relación con la incidencia de hipertensión arterial tanto en hombres como en mujeres¹⁵⁰. Estos hallazgos han sido reforzados con publicaciones del NHANES III en el que se han hallado que los niveles séricos de 25-OH-VITD están inversamente asociados con la presión sistólica y presión de pulso¹³². Varios

mecanismos pueden explicar los efectos preventivos contra la hipertensión arterial del 25-OH-VITD:

- Supresión directa del eje renina-angiotensina-aldosterona mediante un efecto regulador negativo de la expresión de los genes de renina¹⁹
- Disminución del engrosamiento intimal de los vasos sanguíneos mediante una inhibición del acúmulo de matriz extracelular a través de su efecto inhibitorio sobre las metaloproteinasas¹⁵¹
- Disminución de la rigidez arterial con un incremento de los niveles de óxido nítrico sintetizado por el endotelio¹⁵²

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego ha demostrado que la suplementación de vitamina D disminuye la rigidez arterial mediante la disminución de la onda de pulso desde 5.41m/s (DS, 0.73) hasta 5.33m/s (DS, 0.79) ($p=0.031$)¹⁸

4.5.1.3 Arterioesclerosis

La vitamina D inhibe el acúmulo de colesterol en los macrófagos. La deficiencia de vitamina D promueve el acúmulo de colesterol por los macrófagos (también denominado células espumosas) depositándose éstos en el endotelio vascular formando las placas de ateroma e incrementando la aterosclerosis¹⁵³. La deficiencia de vitamina D también ha sido asociada con el decremento de los niveles del HDL y apolipoproteína A-1, los cuáles también promueven la enfermedad arterioesclerótica¹⁵⁴. En modelos animales, las concentraciones bajas del receptor VDR en la arteria descendente anterior están asociadas con un tamaño mayor y un mayor adelgazamiento de la pared de las placas arterioescleróticas¹⁵⁵.

4.5.1.4 Calcificación coronaria

La presencia de calcio en las arterias coronarias (CAC), es un marcador fuerte de riesgo cardiovascular que ha sido vinculado con la deficiencia de vitamina D. En un estudio transversal de Dinamarca de 200 pacientes diabéticos sin EAC conocida pero con excreción de albúmina urinaria mayor de 30ng/ml/24h, la prevalencia de deficiencia severa de vitamina D (<5ng/ml) fue del 9.5%. En esta cohorte, la deficiencia severa de vitamina D (<5ng/ml) comparada con niveles >5ng/ml fue asociado con un score de calcio de arterias coronarias superior a 400 (OR 4.3, 95% CI 1.5-12.1, $p=0.005$). Esta asociación persistía después de ajustar por diversos factores de riesgo cardiovascular (OR 4.6, 95% CI 1.5. -13.9, $p=0.007$)¹⁵⁶. Además, un estudio longitudinal de Korea investigó la asociación entre el estatus de vitamina D y la

arterioesclerosis subclínica en 921 pacientes asintomáticos de 65 años y superior (edad media 76 años). La deficiencia de vitamina D (<15ng/ml), insuficiencia (15-29,9ng/ml) y los niveles adecuados (\geq 30ng/ml) estuvieron presentes en el 49.8%, 44.2% y 6% respectivamente. Esa deficiencia o insuficiencia de 25-OH-VITD tenía una tendencia a un nivel más alto de score CAC (\geq 100) en el TAC coronario ($p=0.076$). Los participantes con niveles más bajos de 25-OH-VITD tenían un riesgo más elevado de estenosis significativas de arterias coronarias \geq 50% (insuficiencia versus niveles adecuados: OR 2.08; deficiencia versus niveles adecuados: OR 3.12 [ambos $p<0.5$]) después de un ajuste multivariado por IMC, ejercicio y factores de riesgo cardiovasculares tradicionales¹⁵⁷.

En un estudio de individuos blancos no hispánicos con diabetes tipo 1, los niveles bajos de 25-OH-VITD por <20ng/ml fueron asociados con la presencia de CAC medidos a través de TAC coronario en una visita a los tres años (OR 3.3;95% CI 1.6-7.0), ajustado por sexo, edad y horas de sol. En sujetos libre de enfermedad cardiovascular a los 3 años, los niveles de 25-OH-VITD predijeron el riesgo del desarrollo de CAC (OR 1.6;95% CI 0.3-8.6, $p=0.57$)¹⁵⁸

4.5.1.5 Factores inflamatorios

Está bien establecido que las moléculas inflamatorias están involucradas en el proceso de aterosclerosis y ruptura de placas coronarias¹⁵⁹. Los niveles sanguíneos de marcadores inflamatorios, tales como la proteína C reactiva y la citoquina interleuquina-6 (IL-6), predice el riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁶⁰. Existen asociaciones positivas entre la IL-6 y la resistencia a la insulina¹⁶¹. Esto último es un factor de riesgo para diabetes tipo 2, el cuál está inversamente relacionado con el estatus de vitamina D y predisposición a la EAC¹²⁷. Está demostrado en modelos experimentales con cerdos que el déficit de vitamina D provoca EAC extensa con una evolución progresiva de las placas de ateromas debido al incremento de moléculas proinflamatorias como KPNA4 y NFKB¹⁶².

4.5.1.6 Hiperparatiroidismo

La deficiencia crónica de vitamina D causa hiperparatiroidismo secundario, que a su vez puede mediar muchos de los eventos cardiovasculares del déficit de vitamina D. El límite para la elevación de PTH es un nivel de 25-OH-VITD de 30ng/ml. Mayores descensos de los niveles séricos de 25-OH-VITD pueden resultar en una elevación

proporcionada de niveles de PTH para mantener los niveles séricos y totales de calcio. Un incremento de los niveles de PTH están asociados con un incremento en la presión arterial¹⁶³ y contractilidad miocárdica, la cuáles conducen a una hipertrofia, apoptosis y fibrosis de la pared ventricular izquierda y células musculares lisas¹⁶⁴.

4.5.1.7 Diabetes y síndrome metabólico.

La deficiencia de vitamina D ha sido asociada con la diabetes mellitus¹⁶⁵ y síndrome metabólico debido a su efecto mediado por el incremento de la resistencia a la insulina y disfunción de las células pancreáticas. Estos son factores de riesgo independiente para la EAC.

4.5.2 Prevalencia de la hipovitaminosis D en la enfermedad arterial coronaria

Hay una evidencia creciente del que el déficit de vitamina D está asociado con un agravamiento de la EAC¹⁶⁶. No existen documentos de consenso acerca de la prevalencia exacta de la hipovitaminosis D en la cardiopatía isquémica. Múltiples estudios tratan de solventar este problema con resultados semejantes.

101 pacientes que fueron sometidos a arteriografía coronaria electiva en un estudio simple en Israel¹⁶⁷, los niveles bajos de 25-OH-VITD (niveles séricos por debajo de 20ng/ml) estuvieron asociados con EAP significativa después de un ajuste por edad, sexo, IMC, raza y tabaquismo (OR 2.44, 95% CI 1.05-5.68, p=0.38). En otro estudio simple y unicéntrico de 100 pacientes indios sometidos a coronariografía, la media de 25-OH-VITD fue de 14.8±9.1ng/ml. La deficiencia de vitamina D estuvo presente en el 80% de pacientes y solamente el 7% tuvo niveles óptimos de 25-OH-VITD (>30ng/ml). La enfermedad de dos y tres vasos (53% versus 38%) y la enfermedad difusa (56% versus 34%) estuvo más presente en aquellos pacientes con deficiencia de vitamina D (<20ng/ml)¹⁶⁸. Estos hallazgos son confirmados en un estudio de 239 pacientes en el que se demostró que los niveles bajos de vitamina D están asociado con la severidad de la estenosis de las arterial coronarias mediante el score Gensini¹⁶⁹. Además, en otro estudio realizado en 385 pacientes jóvenes asintomáticos afroamericanos de edad media consumidores crónicos de cocaína, el análisis de regresión logística reveló que la deficiencia de vitamina D estuvo asociada independiente con la presencia de estenosis significativa (>50% de estenosis coronario en la tomografía computarizada (OR ajustada 2.18, 95% CI; 1.07-4.43)¹⁷⁰

Un estudio evaluó a un total de 1.484 pacientes para determinar la relación entre la extensión de la enfermedad coronaria y el déficit de vitamina D en pacientes que iban a ser sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP)¹⁷¹. La hipovitaminosis D (especialmente niveles por debajo de 10ng/ml) fue observada en el 70,4% de pacientes con una asociación elevada con la EAC (OR 1.18, CI 95%, p=0.004) y su severidad (OR 1.32, CI 95%, p=0.05). Estos mismos resultados son avalados por otro estudio¹⁷² intentando establecer una relación entre las diferencias de sexo y la extensión de la enfermedad coronaria junto con el déficit de vitamina D. Fueron estudiados 1.811 pacientes que iban a ser sometidos a intervencionismo coronario. Los niveles bajos de vitamina D en mujeres fueron asociados con un incremento en la prevalencia y severidad de la enfermedad coronaria (OR 1.26, CI 95%, p=0.001 y OR 1.6, CI 95%, p < 0.001). En hombres los niveles bajos de vitamina D estuvieron independientemente relacionados con la prevalencia, pero no con la severidad (OR 1.28, CI 95%, p=0.03 y OR 1.02, CI 95%, p < 0.84).

Otros estudios ya comentados dónde se estudiaron a 239 pacientes (mediana de edad 57.6 años \pm 11 años) con IAM en un periodo de reclutamiento de tres años (2005 a 2008) se demuestra una prevalencia del 75% de niveles por debajo a 20ng/ml y un 96% de pacientes con niveles inferiores a 30ng/ml¹⁷³. Un estudio de Irán estudia a 106 con SCASEST y anginas inestables (edad media de 61,44 \pm 10,96) comparándolos con un grupo control de 120 pacientes sin enfermedad cardiovascular (edad media de 54,95 \pm 12,3). EL 72% de los pacientes del grupo A tenían déficit de vitamina D (niveles por debajo a 20ng/ml) mientras que en el grupo B fue del 27,4%. No hubo diferencias en términos de mortalidad al mes de seguimiento¹⁷⁴.

Un estudio de 1259 pacientes con una edad media de 65.7 \pm 12.8 años ingresados por infarto de miocardio estudia como endpoint primario un compuesto de muerte (n=141), fallo cardiaco (n=111) e infarto recurrente (n=147) con un seguimiento de 550 días (131–1095). El 74% de los pacientes tuvieron niveles de vitamina D por debajo de 20ng/ml. El ajuste multivariable demostró que el primer cuartil de vitamina D (7,3ng/ml) se asociaba de forma independiente con los eventos fatales y no fatales, pero no con la mortalidad⁹¹. Otro trabajo que estudia 814 pacientes con SCA (SCACEST y SCASEST) con edad media comprendida entre 67 \pm 12 años dividen dos grupos de pacientes acorde a sus niveles de vitamina D: Insuficiencia vitamínica como niveles de 21 a 29 ng/ml y deficiencia por debajo o igual a 20ng/ml. El 19% tuvo insuficiencia y el 70% deficiencia (89% en total). El estudio concluye estableciendo al primer cuartil (<9ng/ml) de niveles de vitamina D con una asociación significativa con

la mortalidad intrahospitalaria y al año. (2,6 y 6,2% respectivamente)¹⁷⁵. Por último un estudio de 206 pacientes (70±13 años) con angina inestables, SCASEST y SCACEST determina los niveles plasmáticos de vitamina de 20±8,2ng/ml teniendo el 10% niveles por debajo de 10ng/ml (deficiencia severa). La deficiencia severa de vitamina se asoció a una mortalidad cardiovascular de 24% en comparación al 4,9% restante. Posteriormente asocia esta deficiencia severa como predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria. En un seguimiento de 635±388 días la incidencia de muerte fue mayor en el grupo de deficiencia severa que en el resto (29% vs 8,6% HR 3,4, 95% CI 1.3 a 8.6, p1/40,006)¹⁷⁶.

4.5.3 Hipovitaminosis D y síndromes coronarios agudos¹⁶⁶

Múltiples estudios prospectivos a gran escala con una amplia gama de metodología asocian, de una manera dosis-respuesta, la deficiencia de vitamina D con el desarrollo de enfermedad coronaria. En el Health Professionals Follow-Up Study⁸⁶, (n=18.225, 40-75 años, libres de enfermedad cardiovascular), hubo una asociación independiente entre los niveles bajos de vitamina D y el infarto de miocardio (30ng/ml vs 25ng/ml; RR 2.09; 95%CI, 1.24-3.53). En un metanálisis de 18 estudios prospectivos (n=82.982), el riesgo de algún evento coronario fue del 33% comparando el cuartil más bajo con el más alto de vitamina D².

Un estudio transversal multicéntrico, ha demostrado que los niveles inferiores a 30ng/ml de vitamina están presente en la mayoría de pacientes con IAM. De 239 pacientes estudiados (edad media de 57.6 años), 179 (75%) tenían niveles inferiores a 20ng/ml de 25-OH2-VITD y 50 (21%) tenían niveles de 25-OH-VITD en un rango de 20 a 30ng/ml¹⁷³. Un estudio prospectivo de 139 pacientes, la deficiencia de vitamina D definida por niveles de 25-OH-VITD por debajo de 14ng/ml estuvo presente en el 72.7% de pacientes que presentaron un IAM¹⁷⁷. Otro estudio más pequeño demostró que los niveles de 25-OH-VITD no cambiaban a los 90 días de seguimiento después de un IAM¹⁷⁸.

Otros estudios han demostrado que el estatus de vitamina D posteriores a un IAM es un indicador pronóstico de eventos cardiovascular adversos (MACE), definido como muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca y reinfarto de miocardio. Los niveles de 25-OH-VITD medidos en 1259 pacientes (908 hombres, edad media de 65.7 años) con un seguimiento de 550 días (131-10956) arrojó unos niveles medios de 25-OH-

VITD por debajo de 20ng/ml en un 74% de pacientes. 25-OH-VITD fue un predictor independiente de MACE ($p<0.001$) y MACE no fatales ($p<0.01$), pero no con la mortalidad. Cuando el cuartil más bajo (7,3ng/ml) fue utilizado como referencia para predecir MACE, hubo una reducción del riesgo del 40% en MACE (predominantemente no fatales) post-IAM. El segundo, tercer y cuarto cuartil de 25-OH-VITD tuvieron unos hazard ratios significativamente más bajos (HR 0.59, $p<0.02$; 0.58, $p<0.01$; 0.59, $p<0.03$), comparados con el cuartil más bajo y estableciendo un efecto límite⁹¹.

Además ciertos polimorfismos del receptor de la vitamina D han demostrado estar asociados a las reestenosis después de la realización de un ICP. En el estudio GENDER que evalúa los determinantes genéticos de reestenosis seguidos a una ICP, los polimorfismos del bloque de haplotipos 2,3 y 4 del gen del receptor de la vitamina D mostró una asociación significativa con las reestenosis clínica del stent ($p=0.01$, 0.04 y 0.02 respectivamente). El polimorfismo del bloque 2 mostró un efecto aditivo en el análisis de riesgo de reestenosis clínica (HR 0.73; 95% CI 0.57-0.94) indicando un papel importante en la reestenosis posteriores a una ICP¹⁷⁹.

4.6 ENFERMEDAD CORONARIA EN EL PACIENTE ANCIANO

El incremento en la esperanza de vida y en algunos países, la baja tasa de natalidad, están originando un crecimiento acelerado en el porcentaje de personas de edad más avanzada, teniendo como consecuencia, un aumento del envejecimiento poblacional. Estamos viviendo actualmente un envejecimiento demográfico, plasmado gráficamente por un cambio en las pirámides poblacionales. La forma más común de observar el proceso es atender al crecimiento en la proporción de personas mayores sobre el conjunto de la población. La supervivencia de los seres humanos ha experimentado una mejora revolucionaria, históricamente muy reciente. Hasta hace poco tiempo, una de cada cinco personas nacidas moría antes del primer año, y prácticamente la mitad antes de cumplir los 15 años de edad. De esa manera, la esperanza de vida en España era de 34 años a inicios del siglo XX. En cambio, las mejoras de la mortalidad infantil y las del resto de edades, han elevado actualmente esa cifra por encima de los 80 años.

Existen diversas definiciones de “*anciano*” según diferentes organizaciones. La Organización Panamericana de la Salud considera como personas adultas mayores, aquellas que tienen 60 años de edad o más, teniendo en cuenta la esperanza de vida de la población en la región y las condiciones en las que se presenta el envejecimiento. Según la Organización Mundial de la Salud, las personas de 60 a 74 años son consideradas de edad avanzada; de 75 a 90 viejas o ancianas, y las que sobrepasan los 90 se les denomina grandes viejos o grandes longevos. A todo individuo mayor de 60 años se le llamará de forma indistinta persona de la tercera edad. Las naciones unidas consideran anciano a toda persona mayor de 65 años para los países desarrollados y de 60 para los países en desarrollo.

En España se utiliza como límite la edad de 65 años¹⁸⁰ para definir a una persona como anciana. Según este parámetro, los resultados del Instituto Nacional de Estadística de 2014 revelan que las mujeres españolas tienen una esperanza de vida al nacer de 85,6 años, y los hombres de 80,1 años. A los 65 años, es de 22,9 años en las mujeres, y de 19,0 en los hombres. La esperanza de vida de la población española tanto al nacer como a los 65 años se encuentra, tanto en hombres como en mujeres, entre las más altas de la Unión Europea. Los mayores suponen el 43,3% de todas las altas hospitalarias y presentan estancias más largas que el resto de la población. Más de la mitad de todas las estancias causadas en hospitales se debe a la población mayor: 54,9%. Según cifras del Instituto Nacional de Estadística la población española data de 46.438.422 habitantes, siendo el 19%, personas con edad superior a los 65

años (**Figura 5**).

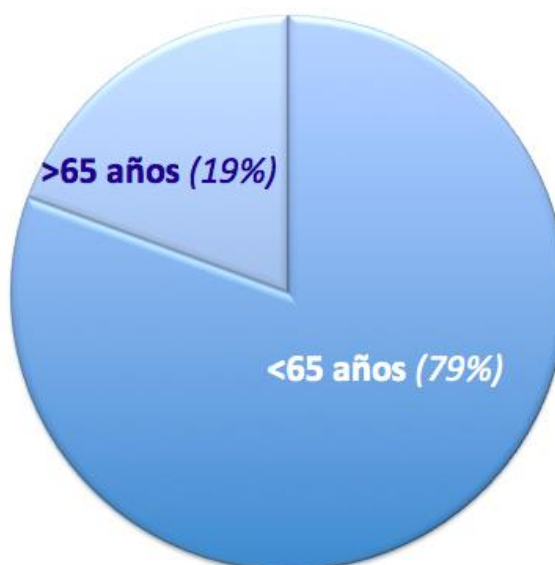


Figura 5: Población española con edad superior a 65 años.

Datos aportados por el Instituto Nacional de Estadística de España, año 2016

El CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) del Ministerio de Economía y Competitividad de España propone utilizar un umbral móvil usando la esperanza de vida en vez de un umbral fijo de 65 años. Así la vejez empezaría cuando la gente tuviese una edad en la que su esperanza de vida (vida restante) fuese de 15 años. Ese umbral se movería hacia edades más elevadas con el paso de los años, por lo que la proporción de personas en período de vejez disminuiría. Debido a este nuevo planteamiento establecimos como edad límite de inclusión en nuestra muestra de estudio una edad igual o superior a los 70 años.

Entre los ancianos, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de enfermedad y muerte, incluso por encima de la enfermedad oncológica. A medida que avanzamos en la edad de los pacientes la incidencia de enfermedad cardiovascular aumenta, no sólo afectando en términos de mortalidad sino siendo una causa de un número no despreciable de comorbilidades y una fuente importante de incapacidad y de múltiples ingresos hospitalarios ¹⁸¹.

4.6.1 Cardiopatía isquémica en el anciano.

La cardiopatía isquémica es un síndrome altamente frecuente entre los pacientes de edad avanzada. Se estima que el 27,4% de los pacientes con cardiopatía isquémica presentan un edad comprendida entre los 70 y 80 años y un 16,4% por encima de los 80 años ¹⁸². La población anciana por encima de 75 años suma un total de 33.000 casos aproximados de síndromes coronarios agudos en España, ocupando el 60% del total de eventos en los próximos 20 años ¹⁸³. A medida que aumenta la edad entre los pacientes afectados de enfermedad coronaria la mortalidad intrahospitalaria y a corto plazo asciende de manera progresiva ¹⁸⁴.

Al igual que ocurre en el síndrome de insuficiencia cardiaca, es frecuente que las recomendaciones de tratamiento basadas en pacientes jóvenes carezcan de respaldo en evidencia para los pacientes de edad superior a 75 años ¹⁸⁵ con una infrarrepresentación de la población anciana en los grandes estudios y ensayos sobre cardiopatía isquémica (**Figura 6**).

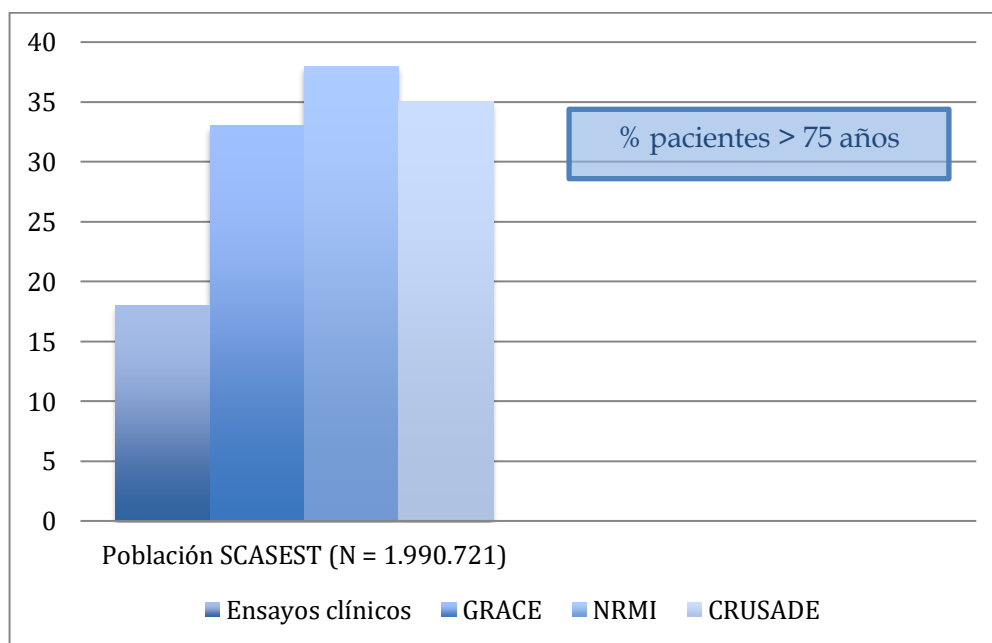


Figura 6: Representación de la población anciana en estudios de cardiopatía isquémica

Modificado de Lee PY¹⁸⁵

En el anciano con cardiopatía isquémica existen una serie de peculiaridades:

- Enfermedad coronaria más compleja y extensa
- Mayor riesgo de reestenosis y trombosis.
- Mayor número de reintervenciones.
- Mayor riesgo de eventos adversos
- Mayor riesgo de sangrado con fármacos antitrombóticos
- Mayor gravedad en las consecuencias de los sangrados
- Falta de cumplimiento e interacciones farmacológicas
- Mayor número de comorbilidades

El tema que mayor importancia ha tomado en los últimos años ha sido determinar la mejor actitud (conservadora vs intervencionista) en los pacientes ancianos con síndrome coronario agudo. Un estudio Noruego de 2016 ¹⁸⁶ aleatoriza a dos grupos semejantes de 229 pacientes con una edad superior a 80 años a recibir una actitud intervencionista o conservadora tras un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. La actitud intervencionista fue considerada como angiografía temprana con intervención percutánea, cirugía de derivación coronaria y tratamiento médico óptimo. Después de un año y medio de seguimiento el endpoint primario (combinado de infarto de miocardio, revascularización urgente, ictus y muerte) fue del 40.6% en pacientes sometidos a actitud intervencionista frente al 61.4% en la actitud conservadora (HR 0,53 [95% CI 0,41-0,69], p=0,0001). El estudio concluye con una tendencia hacia la actitud intervencionista en pacientes ancianos con síndrome coronario por mejora en el pronóstico sin mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

HIPÓTESIS Y METODOLOGÍA

5. HIPÓTESIS Y METODOLOGÍA

5.1 HIPÓTESIS

La prevalencia de hipovitaminosis D en ancianos con SCA es elevada y se relaciona con un peor pronóstico en comparación con aquellos pacientes con niveles de vitamina D normal.

5.2 OBJETIVOS

Por tanto los objetivos de la presente tesis son:

Objetivos primarios:

1. Evaluar la prevalencia de la hipovitaminosis D en pacientes de 70 años o mayores con diagnóstico al ingreso hospitalario de SCA.
2. Analizar la relación entre la hipovitaminosis D y la mortalidad intrahospitalaria y anual en pacientes de 70 años o mayores que hayan sufrido un SCA.

Objetivos secundarios:

1. Analizar la posible relación entre la hipovitaminosis D y la aparición de un combinado de eventos adversos mayores intrahospitalarios (mortalidad, reinfarto e ictus) y extrahospitalarios (mortalidad, reinfarto e ictus) al año, en pacientes de 70 años o mayores que hayan sufrido un SCA.

Variables Independiente:

Niveles plasmáticos de vitamina D (25-OH-VITD)¹⁸⁷

- Deficiencia severa (DS): Niveles plasmáticos < 8ng/ml
- Deficiencia (D): Niveles plasmáticos de 8 a 15ng/ml
- No déficit (ND): > 15ng/ml

Variables Dependiente:

- Muerte por cualquier causa, reinfarto o ictus durante la hospitalización por el SCA índice.
- Muerte por cualquier causa, reinfarto, o ictus durante el seguimiento al año.

Otras variables:

Demográficas:

- Edad.
- Sexo.

Constantes al ingreso:

- Tensión arterial sistólica y diastólica
- Frecuencia cardíaca

Comorbilidades:

- Factores de riesgo cardiovascular. (Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, dislipemia, tabaquismo)
- Cardiopatía previa (diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, intervencionismo coronario previo, prótesis valvular, síndrome coronario agudo previo, cirugía de derivación coronaria previa, Fibrilación auricular)
- Arteriopatía extracardíaca periférica
- Enfermedad cerebrovascular previa.
- Insuficiencia Renal Crónica
- Demencia

Tratamiento previo:

- Antiagregantes (Aspirina, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)
- Anticoagulantes (Antivitamina K, Dabigatrán, Apixabán, Rivaroxabán)
- Vasodilatadores (Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensinógeno, Antagonistas de los receptores de angiotensina II)
- Estatinas
- Bradicardizantes (Betabloqueantes, Antagonistas del calcio, Digoxina)
- Diuréticos (Diuréticos de asa, Tiazidas, Antialdosterónicos)
- Antidepresivos

Proceso agudo:

- Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

- Intervencionismo coronario agudo

Evolución y complicaciones intrahospitalaria:

- Killip inicial
- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
- Accidente vasculocerebral
- Reinfarto hospitalario
- Sangrado
- Muerte hospitalaria

Datos analíticos:

- Hemograma de urgencias:
 - Hematocrito
 - Hemoglobina
 - Leucocitos
 - Plaquetas
- Bioquímica de urgencias:
 - Urea
 - Creatinina y filtrado glomerular por MDRD-4
 - Proteína C reactiva (PCR)
 - Péptido natriurético cerebral N-terminal (ProBNP)
- Analítica reglada:
 - Hemoglobina glicada (Hb1Ac)
 - TSH
- Perfil lipídico:
 - Colesterol total
 - Colesterol LDL
- Perfil nutricional:
 - 25-OH-VITD

- Prealbúmina
- Marcadores máximos de daño miocárdico:
 - Troponina T ultrasensible
 - Creatin-fosfo-quinasa (CPK)

Seguimiento

- Reinfarto de miocardio.
- Ictus
- Sangrado
- Mortalidad
- Reingreso

Escalas de riesgo isquémico, hemorrágico, comorbilidad y fragilidad

- Escala GRACE
- Escala CRUSADE
- Escala CHARLSON
- Índice SHARE-FI

5.3 DISEÑO Y METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Estudio observacional longitudinal de seguimiento prospectivo

Hipótesis nula/alternativa

- Hipótesis nula: Niveles plasmáticos de vitamina D no tienen significación pronóstica en los Síndromes Coronarios Agudos en pacientes por encima de los 70 años
- Hipótesis alternativa: Niveles plasmáticos de vitamina D tienen significación pronóstica en los Síndromes Coronarios Agudos en pacientes por encima de los 70 años.

Criterios de selección

Se incluyeron en el estudio a pacientes con edad igual o superior a los 70 años que presentaron un infarto de miocardio con o sin elevación del ST o angina inestable y aceptaron voluntariamente participar mediante firma de un consentimiento informado. Se recogieron los datos correspondientes a los mismos según los cuestionarios que describen más adelante.

Criterios de inclusión

Hombres o mujeres > 70 años que ingresaron por un infarto de miocardio tipo 1 (espontáneo, no secundario a embolismo, trastorno hemodinámico, intervencionismo o cirugía) o angina inestable y que aceptaron participar en el estudio mediante firma de un consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Deterioro cognitivo severo, medido como grado E en la escala de Katz
- Situación cardiológica de extrema gravedad o shock cardiogénico (Killip 4).
- Imposibilidad de comunicación para contestar el cuestionario de estudio
- Expectativa de vida reducida (< 1 año) debido a enfermedad oncológica
- Pacientes que no otorguen su consentimiento a participar en dicho estudio.

Población y método de estudio.

1. Los pacientes fueron incluidos en el estudio a partir del ingreso hospitalario en el Servicio de Urgencias (Unidad de Recuperación u Observación) o Unidad Coronaria o planta del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, Hospital Ramón y Cajal de la Comunidad de Madrid y Hospital de Mérida, previa firma de consentimiento informado dentro de las primeras 48 horas del ingreso una vez conseguida la estabilidad clínica del paciente. Se estudiaron un total de 446 pacientes con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo con o sin elevación del segmento ST (SCACEST/SCASEST) ¹⁸⁸

2. Manejo del SCA: el manejo inicial y selección del tratamiento se hizo a criterio del médico responsable y en ningún caso varió en función de los criterios analizados.

- Se recogieron los tratamientos previos al ingreso y si fueron sometidos o no a técnicas de revascularización durante el ingreso.

3. Recogida de datos generales del paciente, que incluyeron variables demográficas, constantes al ingreso, comorbilidades, tratamientos previos, datos sobre el síndrome coronario agudo actual, realización de cateterismo coronario, evolución y complicaciones intrahospitalarias, escalas de riesgo isquémico, hemorrágico, comorbilidad y fragilidad. (ANEXO I).

4. Recogida de las muestras analíticas para determinación de marcadores bioquímicos. (ANEXO II). La recogida de las muestras analíticas se realizó mediante venopunción en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas y diagnóstico de SCA y conservación posterior mediante criopreservación

- Creación de base de datos y seroteca específicamente diseñada para el estudio, incluyendo las variables descritas previamente.
- La determinación de diferentes marcadores bioquímicos (25-OH-VITD) requirió técnicas de inmunoensayo.

5. Duración prevista del estudio.

- Recogida de datos y reclutamiento de la fase hospitalaria: Marzo 2014 hasta Julio 2016
- Seguimiento por paciente: 1 año (ANEXO III)
- En total, contando con la fase de reclutamiento, seguimiento, análisis de datos y preparación de comunicaciones y manuscritos, se prevé una duración de 3 años.

6. Definición de variables, escalas y eventos

Se definieron las características basales, escalas de riesgo y eventos intrahospitalarios y anuales de la población de estudio (ANEXO IV).

ASPECTOS ÉTICOS

6. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (ANEXO V). Código Interno: 2346

Hoja de información y formulario de consentimiento

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para estudios de investigación hecha en seres humanos y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, última revisión Seúl (2.008) y en la actual Legislación Española en materia de proyectos de investigación (ley 14/2007 que regula la investigación biomédica).

Todos los participantes antes de iniciar el estudio fueron informados y dieron su consentimiento por escrito. Al participante se le entregó una copia de esta hoja de información para que la llevase consigo (ANEXO VI y VII).

Confidencialidad de datos

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha del presente estudio fue considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal. Los sujetos del estudio se identificaron con un código numérico. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estuvieron relacionados con el estudio fueron objeto de comprobación. Esta comprobación se hizo en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio fueron identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores pudieron relacionar dichos datos con la historia clínica.

El tratamiento de los datos se hizo con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y si además se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el R.D. 1720/2007.

6.1 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Plan de trabajo

Los investigadores se atuvieron a las normas de Buena Práctica Clínica y conocieron y siguieron los procedimientos normalizados de trabajo del Servicio de Cardiología. Toda la información recogida durante la realización del estudio se anotó directamente en el cuaderno de recogida de datos, que se adjunta como anexo I, II y III y que se mantuvo en la más estricta confidencialidad, a las que sólo tuvieron acceso los investigadores que participaron en el estudio, el CEIC y las autoridades competentes. Cuando se hizo una corrección se anotó la fecha y las iniciales de la persona que la realizó, añadiendo posteriormente su firma.

El investigador tuvo escrito y fechado el informe de aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, consentimiento informado y toda la documentación necesaria según legislación vigente antes de dar comienzo la realización del estudio.

El personal auxiliar siguió las instrucciones dadas por el investigador en cuanto a las extracciones de muestras de sangre, su manejo y demás exploraciones complementarias.

Previo al estudio, los pacientes recibieron información oral y escrita con respecto al diseño, fines del estudio y posibles riesgos que de él puedan derivarse. Si posteriormente acceden a participar en el mismo, firmaron su consentimiento, sin que ello impida que en cualquier momento y por cualquier razón pudieran revocarlo y abandonar el estudio.

Los pacientes recibieron instrucciones respecto a la necesidad de respetar estrictamente las instrucciones de los investigadores. Se informó de la necesidad de ponerse en contacto con los investigadores si durante el estudio surgía alguna incidencia, facilitándoles la forma de hacerlo.

El consentimiento informado solicitado tuvo validez solo para el presente estudio.

Difusión de resultados

Si los resultados derivados del presente estudio se publicasen, se requerirá la aprobación de los investigadores y del promotor. Asimismo, se respetará siempre la confidencialidad de la identidad de los sujetos participantes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

TAMAÑO MUESTRAL

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y TAMAÑO MUESTRAL

- En base a la literatura existente, estimamos que aproximadamente un 70% de nuestro pacientes presentarán valores de 25-OH-VITD inferiores a 15ng/ml. Del total de personas ancianas con síndrome coronario agudo en nuestra área geográfica, se estima un tamaño muestral total de 376 pacientes, asumiendo un 15% de pérdidas, una precisión del 5% y un nivel de confianza del 95% aplicando la corrección de continuidad de Yates.
- **Análisis exploratorio de datos.** En primer lugar se realizará una exploración de los datos, con estadísticos de resumen y representaciones gráficas para todos los casos y de forma separada, para grupos de casos. En este proceso se identificarán valores atípicos o extremos en las observaciones. Así mismo ayudará a determinar la idoneidad de las técnicas estadísticas consideradas e indicar la necesidad de transformar los datos o utilizar pruebas no paramétricas.
- **Análisis descriptivo.** Las variables no numéricas se expresarán con tablas de frecuencias y porcentajes mientras que las numéricas se resumirán con medias y desviaciones típicas, o en caso de distribuciones asimétricas, mediante medianas y percentiles (P_{25} y P_{75}). Esta descripción se realizará globalmente y para grupos de casos, completándose con distintas representaciones gráficas según el tipo de información (no numérica/numérica). Se obtendrán estimadores puntuales e intervalos de confianza al 95% para promedios y porcentajes.
- **Comparación de proporciones.** Para estudiar la relación entre variables cualitativas, se aplicará el test de la Chi-cuadrado, Chi-cuadrado con corrección de continuidad o test exacto de Fisher (tablas 2x2 poco pobladas) según criterios de aplicación. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementarán con intervalos de confianza al 95% para diferencias de proporciones.
- **Comparación de medias.** Las variables numéricas se compararán mediante test de comparación de la medias t-Student para datos independientes, una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad (test de Shapri-

Willis o Kolmogorov-Sminorv en función de los tamaños muestrales) e igualdad de varianzas (test de Levene). Caso de no cumplirse este último se realizará la prueba de t-Student con corrección de Welch. Las variables que no cumplan criterios de normalidad se compararán con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se determinarán intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantifiquen dichas diferencias. Para la comparación de las medias entre 2 o más grupos y una vez comprobados los supuestos de independencia de la observaciones, homocedasticidad y normalidad de las distribuciones, se realizará la prueba de ANOVA (análisis de la varianza) o en su defecto Kruskal-Wallis. En caso de significación estadística, se realizarán pruebas de comparaciones múltiples “*a posteriori*” con el nivel de significación corregido.

- **Análisis de regresión logística.** El modelo de regresión logística se aplicará para relacionar la variable “25-OH-VITD” con un conjunto de variables independientes (factores predictivos). El método selecciona el mejor conjunto de variables predictoras del evento de entre aquellas variables que en el análisis univariante resultaron significativamente relacionadas con la variable dependiente a un nivel de significación inferior a 0.15. Las variables incluidas en el modelo permiten establecer la probabilidad de ocurrencia de la variable dependiente dadas las características de las hipótesis variables predictivas. Para las variables incluidas en el modelo se calculan la razón de ventajas (Odds Ratio) y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.
- **Análisis de supervivencias.** La supervivencia se calculó por el método de **Kaplan-Meier** y se comparó según las diferentes variables por el método de **Mantel-Cox**. Las variables identificadas como posibles factores de riesgo se introdujeron en el análisis multivariante (tras descartar la colinealidad de las variables continuas y la interacción de las variables cualitativas), para identificar los factores de riesgo independientes con el **modelo de probabilidades proporcionales de Cox**. El nivel de significación estadística (riesgo alfa) asumido durante todo el estudio fue del 5%.
- El análisis de los datos se realizará mediante software estadístico, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 22.0).

RESULTADOS

8. RESULTADOS

Durante la fase de reclutamiento desde Marzo de 2014 hasta Julio de 2016 se realizaron 384 determinaciones exactas de 25-OH-VITD mediante técnicas de inmunoensayo de un tamaño muestral total de 446 pacientes (151 mujeres (39.2%)), con una mediana de edad de 81 años [77-85 años]; rango 70-103 años). En la **figura 7** se muestra el diagrama de flujo de los pacientes candidatos a estudio. En el diagrama representamos el seguimiento anual de mortalidad, sin embargo, en 220 pacientes pudimos evaluar el reinfarto, el ictus y el reingreso hospitalario como evento combinado.

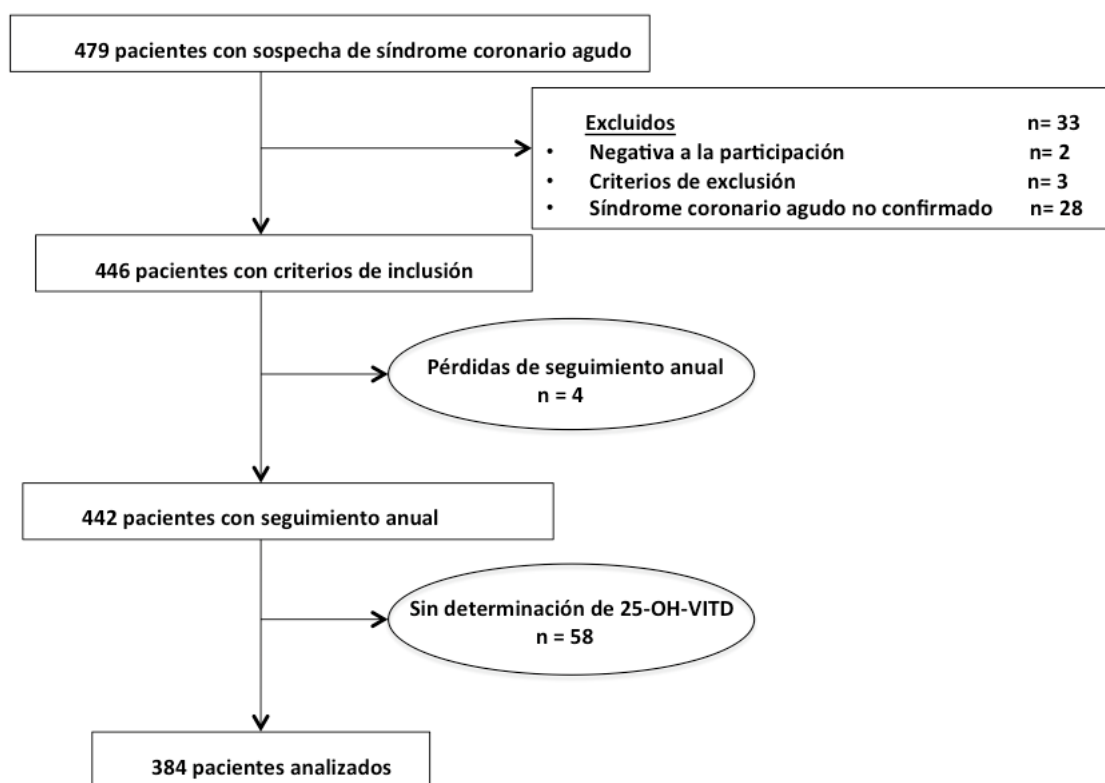


Figura 7: Pacientes con síndrome coronario agudo establecido, determinación de vitamina D y seguimiento anual

8.1 PREVALENCIA DE HIPOVITAMINOSIS D

La prevalencia del déficit vitamínico en los diferentes tertiles se muestra en la **Tabla 3**. La **Figura 8** muestra la distribución de los niveles de 25-OH-VITD en los pacientes ancianos con síndrome coronario agudo. Según los resultados arrojados por nuestra muestra, un 58.85% de la población anciana con síndrome coronario agudo mantiene niveles de vitamina D por debajo de 15ng/ml, presentando un 20.05% de pacientes ancianos un déficit severo. Todos estos resultados alcanzaron la significación estadística.

	Total n=384	Tertiles de 25-OH-VITD			p
		Déficit severo n=77	Déficit n=149	No déficit n=158	
*25-OH-VITD ng/ml	13,15 [9,10-20,40] (1,00-89,25)	6,0 [4,90-7,30] (1,00-7,95)	11,40 [9,80-13,00] (8,00-15,00)	21,45 [17,80-24,30] (15,01-89,25)	[< 0,001]

*Los resultados se muestran como mediana [Q25-Q75], (valor mínimo-valor máximo).

Tabla 3: Prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes ancianos con síndrome coronario agudo

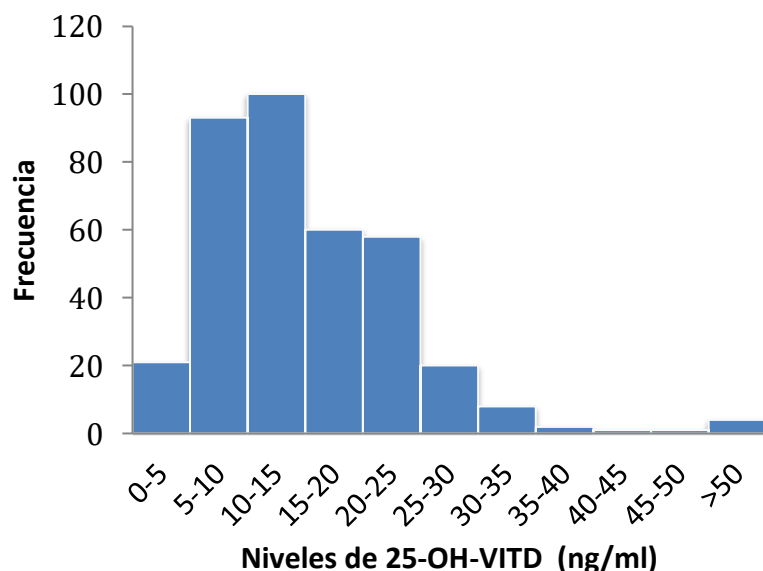


Figura 8: Histograma de distribución de frecuencia de los niveles de 25-OH-VITD en pacientes ancianos con síndrome coronario agudo

8.1.1 Características demográficas de la muestra

Las características y las constantes al ingreso hospitalario de la población de estudio según los tertiles de 25-OH-VITD se recogen en la **Tabla 4 y 5**. Los pacientes ancianos con déficit severo de 25-OH-VITD tuvieron una mayor tendencia a presentar factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, diabetes, dislipemia, enfermedad arterial periférica o insuficiencia renal. Los pacientes en el tercil más bajo de vitamina D obtuvieron una menor fracción de eyección de ventrículo izquierdo en comparación con el resto de tertiles de forma significativa. Cabe destacar, que los pacientes con hipovitaminosis D tuvieron una prevalencia significativamente alta de enfermedad cerebrovascular previa, así como un número mayor de síndromes coronarios agudos, con y sin elevación del segmento ST.

	Total n=384	Tertiles de 25-OH-VITD			p
		Déficit severo	Déficit	No déficit	
Edad (años)	80,58±6,21 (70-103)	80,49±5,99 (70-94)	80,68±6,37 (70-103)	80,44±6,18 (70-96)	NS
Número de mujeres	151 (39,2%)	32 (41,3%)	67 (43,6%)	52 (33,3%)	NS
HTA	311 (81,1%)	64 (83,1%)	118 (79,2%)	129 (81,6%)	NS
Diabetes	182 (47,5%)	41 (53,9%)	68 (45,6%)	73 (46,2%)	NS
Dislipemia	201 (53,1%)	49 (63,3%)	74 (49,7%)	81 (51,3%)	NS
Tabaquismo	98 (25,5%)	19 (24,7%)	34 (22,8%)	45 (28,5%)	NS
Insuficiencia cardiaca previa	40 (10,4%)	11 (14,3%)	16 (10,7%)	13 (8,2%)	NS
ICP previo	66 (17,2%)	14 (18,2%)	27 (18,1%)	25 (15,8%)	NS
SCA previo	93 (24,2%)	17 (22,1%)	40 (26,8%)	36 (22,8%)	NS
CABG previa	16 (4,2%)	4 (5,2%)	7 (4,7%)	5 (3,2%)	NS
FA	79 (20,6%)	16 (20,8%)	33 (22,1%)	30 (19%)	NS
Arteriopatía periférica	54 (14,1%)	13 (16,9%)	23 (15,4%)	18 (11,4%)	NS
Prótesis valvular	5 (1,3%)	1 (1,3%)	3 (2%)	1 (0,6%)	NS
Enfermedad cerebrovascular previa	54 (14,1%)	20 (26%)	18 (12,1%)	16 (10,1%)	0,01
Filtrado glomerular MDRD-4 (ml/min/1.73m²)	60,33±24,77	59,12±31,00	61,26±22,77	60,03±23,32	NS
Insuficiencia renal previa	37 (19%)	12 (24,5%)	12 (15,6%)	13 (18,8%)	NS
Demencia	19 (4,9%)	3 (3,9%)	10 (6,7%)	6 (3,8%)	NS
FEVI	49,91±11,69	45,57±11,22	49,69±11,55	52,10±11,53	0,01
SCACEST	131(34,1%)	25 (32,5%)	63 (42,3%)	43 (27,2%)	0,02
SCASEST	253 (65,9%)	52 (67,5%)	86 (57,7%)	115 (72,8%)	0,02
Killip					
I	252 (65,6%)	51 (66,2%)	99 (66,4%)	102 (64,5%)	NS
II	96 (25%)	17 (22,1%)	34 (22,8%)	45 (28,5%)	
III	36 (9,3%)	9 (11,6%)	16 (10,7%)	11 (7%)	
ICP aguda	237 (72,3%)	45 (71,4%)	92 (72,4%)	100 (72,5%)	NS
GRACE	144,49±26,25 (83,0-233,0)	150,26±28,56 (83,0-206,0)	144,80±28,55 (90,0-233,0)	142,19±24,27 (91,0-222,0)	NS
*CHARLSON	6,3 [5,20-7,80] (2,25-16,2)	6,5 [5,25-8,58] (3,0-16,2)	6,3 [5,20-7,6] (2,25-12,7)	6,35 [5,1-8,08] (3,10-13,10)	NS
CRUSADE	44,32±14,87 (8-79)	44,93±16,30 (9-79)	39,66±14,27 (8-72)	40,18±14,55 (8-78)	NS
Frágiles	251 (70,3%)	61 (88,4%)	98 (70,5%)	92 (61,7%)	<0,001

*Los resultados se muestran como mediana [Q25-Q75], (valor mínimo-valor máximo).

CABG: Cirugía de derivación arterial; **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **FA:** Fibrilación auricular; **FEVI:** Fracción eyección ventrículo izquierdo; **HTA:** Hipertensión arterial; **ICP:** Intervencionismo coronario; **IMC:** Índice de masa corporal; **SAHS:** Síndrome apnea-hipopnea del sueño; **SCA:** Síndrome coronario agudo; **SCACEST:** Síndrome coronario agudo con elevación de ST. **SCASEST:** Síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

Tabla 4: Características demográficas de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo según tertiles de 25-OH-VITD

	Total n=384	Tertiles de 25-OH-VITD			p
		Déficit severo	Déficit	No déficit	
Tensión arterial sistólica	138,23±26,62	134,52±28,69	138,70±27,39	139,60±24,78	NS
Tensión arterial diastólica	74,14±14,39	72,03±16,15	74,22±14,87	75,09±12,95	NS
Frecuencia cardiaca	79,89±19,00	83,93±18,54	78,75±18,98	79,01±19,10	NS

Tabla 5: Constantes al ingreso hospitalario de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo según tertiles de 25-OH-VITD

8.1.2 Tratamiento previo de la población a estudio

La **Tabla 6** recoge el tratamiento de los pacientes ancianos al ingreso e inicio del estudio. Aproximadamente la mitad de nuestra muestra se encuentra bajo tratamiento con aspirina y estatinas. Encontramos diferencias significativas en cuánto a la toma de Clopidogrel y Antagonistas del calcio, con un mayor consumo entre aquellos pacientes en el tercil más bajo de 25-OH-VITD.

	Total n=384	Tertiles de 25-OH-VITD			p
		Déficit severo	Déficit	No déficit	
Aspirina	173 (45,8%)	39 (52,7%)	68 (45,6%)	66 (42,6%)	NS
Clopidogrel	53 (14%)	19 (25,7%)	19 (12,8%)	15 (9,7%)	0,01
Prasugrel	2 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)	NS
Ticagrelor	3 (0,8%)	1 (1,4%)	1 (0,7%)	1 (0,6%)	NS
Antivitamina K	55 (14,6%)	11 (14,9%)	23 (15,4%)	21 (13,5%)	NS
Dabigatrán	4 (1,1%)	0 (0,0%)	3 (2,0%)	1 (0,6%)	NS
Apixabán	2 (0,5%)	1 (1,4%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	NS
Rivaroxabán	2 (0,5%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)	0 (0,0%)	NS
IECAs	146 (38,6%)	35 (47,3%)	53 (35,6%)	58 (37,4%)	NS
ARA II	105 (27,8%)	20 (27,0%)	40 (26,8%)	45 (29,0%)	NS
Estatinas	182 (48,3%)	41 (56,2%)	65 (43,6%)	76 (49,0%)	NS
Betabloqueantes	142 (37,6%)	24 (32,4%)	60 (40,3%)	58 (37,4%)	NS
Calcio-antagonistas	103 (27,2%)	27 (36,5%)	31 (20,8%)	45 (29,0%)	0,03
Digoxina	13 (3,4%)	0 (0,0%)	6 (4,0%)	7 (4,5%)	NS
Antialdosterónicos	23 (6,1%)	5 (6,8%)	10 (6,7%)	8 (2,1%)	NS
Diuréticos de asa	100 (26,5%)	25 (33,8%)	41 (27,5%)	34 (21,9%)	NS
Tiazidas	84 (22,2%)	16 (21,6%)	38 (25,5%)	30 (19,4%)	NS
Antidepresivos	45 (11,9%)	11 (14,9%)	14 (9,4%)	20 (12,9%)	NS

ARAI: Antagonistas de receptores de la angiotensina II; **IECAS:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno

Tabla 6: Tratamiento previo de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo según tertiles de 25-OH-VITD

8.1.3 Datos analíticos de la muestra

Aquellos pacientes con un déficit severo de 25-OH-VITD presentaron una mayor cifra de troponinas, creatinina, proteína C reactiva y pro-péptido atrial natriurético de forma significativa. De la misma manera, e igualmente significativo, aquellos pacientes en el tercil más bajo de vitamina D obtuvieron una cifra más baja de hemoglobina y hematocrito en las primeras horas del ingreso (**Tabla 7**). Todas estas variables se relacionan con un peor pronóstico en el síndrome coronario agudo.

	Total n=384	Tertiles de 25-OH-VITD			p
		Déficit severo	Déficit	No déficit	
Hematocrito	39,59±6,30	37,64±6,36	40,06±7,13	40,07±5,17	0,01
Hemoglobina	13,05±1,99	12,38±2,19	13,06±2,01	13,35±1,81	0,002
Leucocitos	9626,56±3287,15	10122,85±3373,73	9803,67±3397,50	9217,68±3106,39	NS
Plaquetas	234481±80863	235109±79178	237477±81248	230610±82493	NS
Creatinina	1,34±0,91	1,59±1,35	1,20±0,53	1,34±0,92	0,01
Urea	59±39,78	67,9±46,25	57,96±38,47	53,95±35,64	NS
TnThs	1495,02±4479,95	3072,65± 7302,87	1725,73±4533,67	520,04±1376,19	0,01
CPK	303,41±664,16	323,92±708,78	366,25±788,30	214,65±428,19	NS
PCR	33,89±60,10	55,44±76,66	26,64±53,00	29,62±54,33	0,003
ProBNP	3804,97±7780,02	6460,72±10513,33	3030,46±5822,19	3207,34±7573,20	0,006
HbA1c	6,26±1,25	6,08±0,92	6,22±1,09	6,43±1,58	NS
Prealbúmina	19,72±6,70	18,63±6,41	18,76±6,77	21,50± 6,54	NS
TSH	1,72±1,66	1,50±1,50	1,80±1,79	1,75±1,59	NS
Colesterol total	166,74±50,69	172,71±65,07	162,77±48,94	167,02±40,14	NS
LDL	99,93±41,20	100,09±48,47	98,04±39,78	102,00±37,48	NS

CPK: Creatin-fosfo-quinasa; GOT: Transaminasas glutámico oxalacética; GPT: Transaminasas glutámico pirúvica; Hb1Ac: Hemoglobina glicada; LDL: Lipoproteína de baja densidad; PCR: Proteína C Reactiva; ProBNP: Propéptido atrial natriurético; TnThs: Troponina T ultrasensible; TSH: Hormona estimulante del tiroides

Tabla 7: Datos analíticos de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo según tertiles de 25-OH-VITD

8.2 NIVELES PLASMÁTICOS DE 25-OH-VITD Y PRONÓSTICO DE PACIENTES

ANCIANOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

En la **Figura 9** se muestran las diferentes tasas de eventos isquémicos, mortalidad y evento combinado intrahospitalario del total de la muestra (446 pacientes). Tras las muertes intrahospitalarias y las pérdidas de seguimiento (26 y 4 respectivamente), analizamos la tasa de ictus, reinfarto, muerte y evento combinado al año de seguimiento (**Figura 10**)

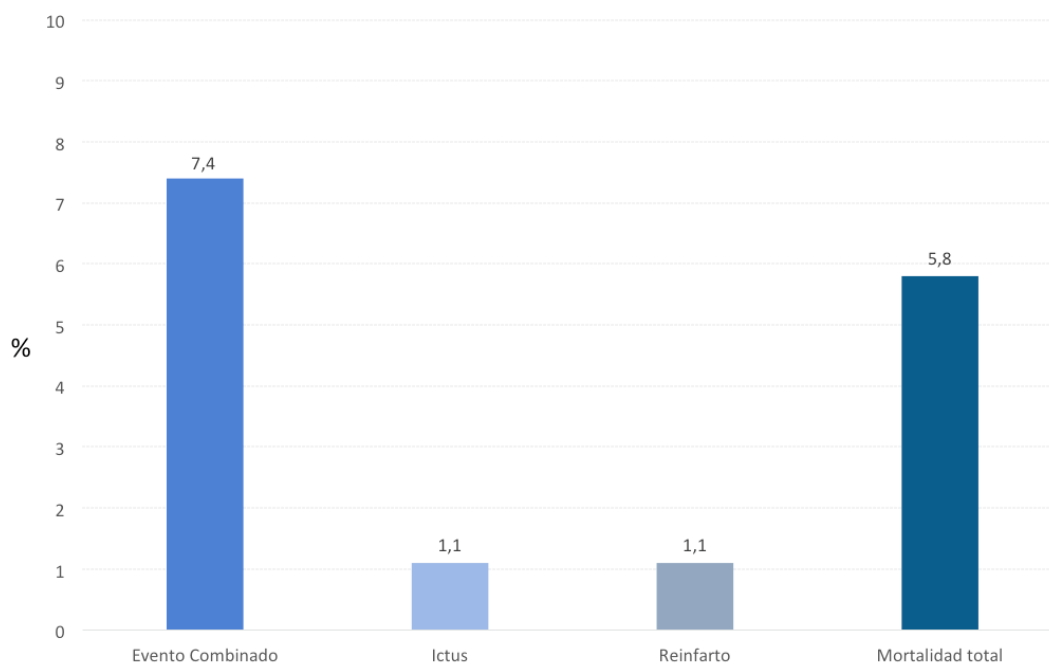


Figura 9: Porcentaje de eventos, ictus, reinfarto y muerte del total de pacientes ancianos con SCA durante el ingreso hospitalario

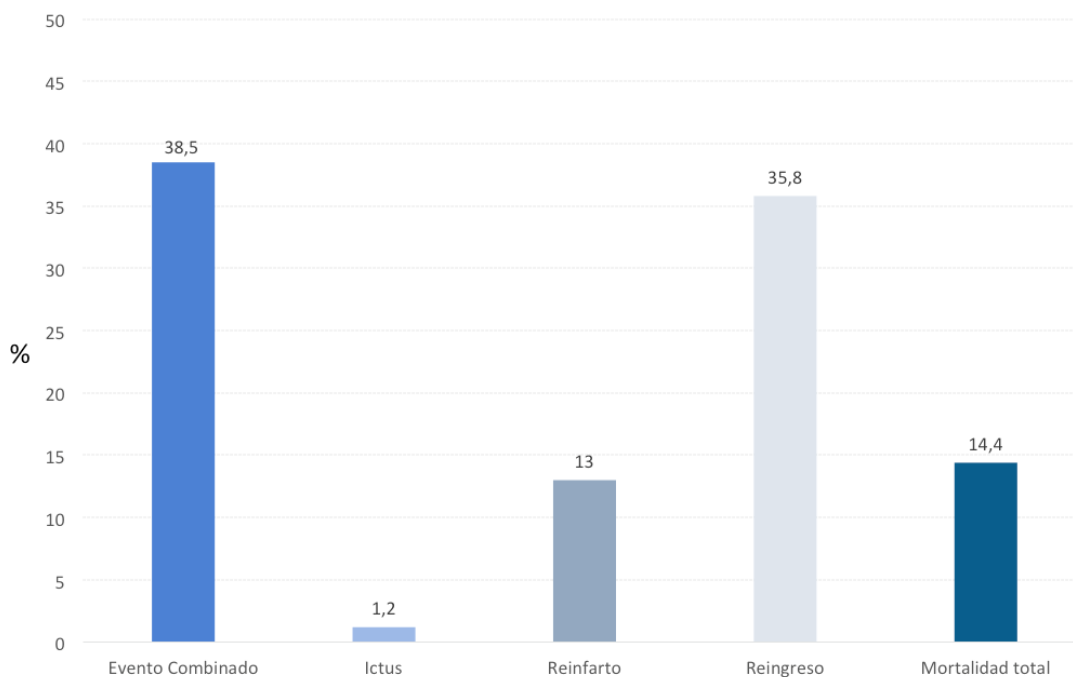


Figura 10: Porcentaje de eventos, ictus, reinfarto, reingreso y mortalidad del total de pacientes ancianos con SCA durante el año de seguimiento

8.2.1 Mortalidad intrahospitalaria y anual en pacientes con determinación de 25-OH-VITD

La hipovitaminosis D se asoció de forma significativa con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria (**Tabla 8**). Aquellos pacientes situados en el tercil más bajo de 25-OH-VITD presentaron una mayor mortalidad durante el ingreso hospitalario que aquellos con niveles normales de vitamina D. (DS 12,7%, D 8,1%, no déficit 1,9%; $p=0,003$).

Durante el seguimiento de los pacientes ancianos con SCA encontramos que la carencia de 25-OH-VITD aumentó el riesgo de mortalidad al alta hospitalaria de manera significativa (DS 25,4%, D 13,9%, no déficit 11%; $p=0,02$) (**Tabla 9**).

Después de ajustar por múltiples variables confusoras, la vitamina D se mantuvo como factor predictor independiente de mortalidad al año de seguimiento (HR 0.95 [IC95% 0.92-0.99; $p=0,003$]) en el análisis multivariable (**Tabla 10**).

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier estratificados por tertiles de 25-OH-VITD (**Figura 11**) reflejan la confirmación visual de los hallazgos del modelo de Cox, en el

que la intensificación del déficit de vitamina D se asocia con supervivencia libre de mortalidad ($p = <0,0001$, según el modelo de Mantel-Cox)

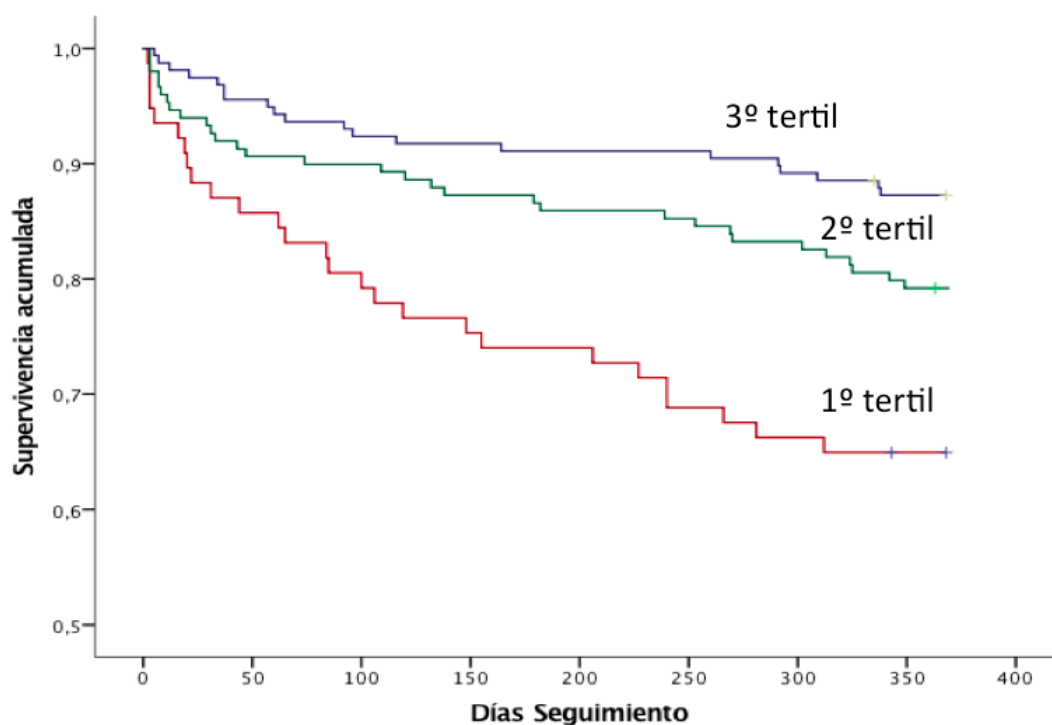


Figura 11: Curvas de Kaplan Meier de supervivencia de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo según tertiles de 25-OH-VITD

8.2.2 Eventos intrahospitalarios y anuales en pacientes con determinación de 25-OH-VITD

Durante el ingreso hospitalario (**Tabla 8**), 31 pacientes (8,1%) tuvieron algún evento cardiovascular (25 muertes (6,5%), 5 reinfartos (1,3%) y 4 ictus (1,0%). Los pacientes con niveles bajos de vitamina D sufrieron una mayor tasa del evento combinado de forma significativa.

En el seguimiento anual hubo un total de 114 eventos cardiovasculares mayores (29,8%). 53 pacientes murieron (14,8%), 4 (1,1%) tuvieron un ictus y 52 (14,5%) sufrieron un reinfarto (**Tabla 9**). Al año de seguimiento, encontramos que la deficiencia vitamínica aumentó significativamente el riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor.

Eventos Intra hospitalarios	Total n=384	Tertiles de 25-OH-VITD			Valor p
		Déficit severo	Déficit	No déficit	
Mortalidad	25 (6,5%)	10 (12,7%)	12 (8,1%)	3 (1,9%)	0,003
Reinfarto	5 (1,3%)	3 (3,9%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)	NS
Ictus	4 (1,0%)	1 (1,3%)	3 (2,0%)	0 (0,0%)	0,02
Evento combinado	31 (8,1%)	12 (15,2%)	14 (9,4%)	5 (3,2%)	0,004
Hemorragia grave	15 (3,9%)	7 (8,9%)	3 (2%)	5 (3,2%)	0,05

Tabla 8: Eventos cardiovasculares mayores intrahospitalarios de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo según tertiles de 25-OH-VITD

Eventos anuales	Total n=384	Tertiles de 25-OH-VITD			Valor p
		Déficit severo	Déficit	No déficit	
Mortalidad	53 (14,8%)	17 (25,4%)	19 (13,9%)	17 (11,0%)	0,02
Reinfarto	52 (14,5%)	12 (17,4%)	25 (18,2%)	15 (9,9%)	NS
Ictus	4 (1,1%)	2 (2,9%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	NS
Evento combinado	114 (29,8%)	37 (46,8%)	46 (30,9%)	31 (20%)	<0,001
Hemorragia grave	50 (14%)	7 (10,1%)	20 (14,6%)	23 (15,1%)	NS

Tabla 9: Eventos cardiovasculares mayores anuales de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo según tertiles de 25-OH-VITD

Al igual que ocurría con la mortalidad, las curvas de Kaplan-Meier (**Figura 12**) para la supervivencia libre de eventos cardiovasculares reflejaron unos hallazgos semejantes. Aquellos pacientes con un déficit severo de vitamina D presentaron una mayor tasa de eventos cardiovasculares que aquellos situados en el tercil más alto ($p=0,002$)

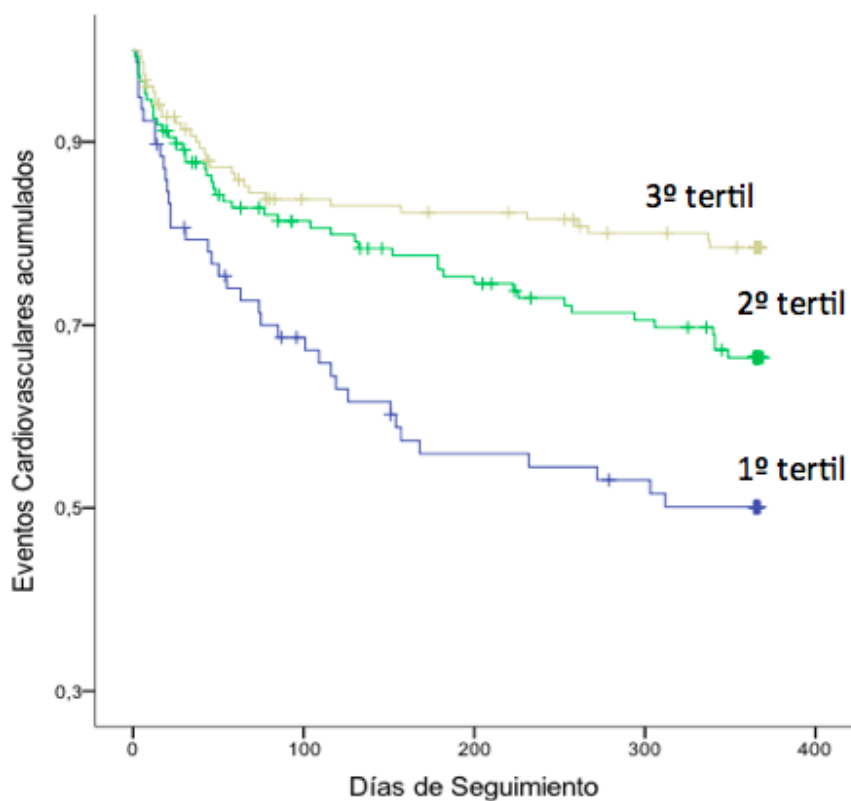


Figura 12: Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de eventos cardiovasculares de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo según tertiles de 25-OH-VITD

Análisis multivariable		Muerte	
		Hazard Ratio [IC95%]	p
FEVI		0,97 [0,95-0,99]	0,01
Creatinina		1,27 [1,06-1,54]	0,01
Fragilidad		3,35 [1,31-8,53]	0,01
Cateterismo agudo		0,43 [0,25-0,76]	0,003
Killip	I	Referencia	
	II	2,50 [1,39-4,53]	0,002
	III	2,79 [1,37-5,65]	0,005
Niveles de 25-OH-VITD		0,95 [0,92-0,99]	0,03

Tabla 10: Análisis de regresión de Cox estratificado para mortalidad

DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

Desde su identificación por Elmer McCollum en el aceite de hígado de bacalao en 1913, la vitamina D se ha relacionado fundamentalmente con patología osteomuscular y metabólica ósea como es el raquitismo, osteomalacia y la osteoporosis. Hoy día sabemos que estos trastornos constituyen solo la punta del iceberg de la deficiencia de vitamina D y que sus niveles inadecuados guardan relación con numerosas patologías que no sólo conectan con el sistema locomotor, sino con la totalidad de órganos y sistemas. El hallazgo de que la mayoría de las células poseen receptores de la vitamina D ha proporcionado nueva comprensión de las funciones de esta vitamina y se ha relacionado el déficit de vitamina D con el desarrollo de neoplasias y enfermedades autoinmunes y cardiovasculares como la diabetes, hipertensión arterial, infarto de miocardio e ictus. Se han propuesto varios mecanismos por los que la vitamina D protegería contra las enfermedades cardiovasculares: modulación de la secreción de renina, mejoría de la resistencia insulínica, efectos directos sobre el endotelio vascular, regulación de la hormona paratiroidea y disminución de citocinas inflamatorias.

En los pacientes ancianos la capacidad de producción de vitamina D disminuye conforme avanzan los años, así como el aporte nutricional se convierte en deficitario con respecto a la población adulta. Es por ello, que la presente tesis trata de establecer la prevalencia del déficit de 25-OH-VITD de una población anciana específica; aquellos pacientes con síndrome coronario agudo, ya que su papel pronóstico en el ámbito cardiovascular puede ser determinante.

A continuación, propondremos las características del tamaño muestral y el seguimiento de los pacientes, la prevalencia global y por subgrupos del 25-OH-VITD, así como su rol pronóstico en términos de mortalidad global y eventos isquémicos, durante el ingreso hospitalario del paciente anciano con síndrome coronario agudo y su seguimiento a medio plazo al año del alta hospitalaria.

9.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra que participó en la realización de esta tesis doctoral fue obtenida a través de participantes voluntarios, previa firma de consentimiento informado y entrega de hoja de información del estudio, todos ellos mayores de 70 años y en plena razón y uso de conciencia. La población de pacientes mayores de 70 años se está incrementando de forma progresiva en los últimos años, siendo las enfermedades cardiovasculares, la principal causa de muerte en la población mundial. Aunque no existe una definición aceptada de “tercera edad”, muchos ensayos han utilizado un límite de edad de 65 años, mientras que otros han utilizado un límite de edad superior a 75 años. Nuestra opinión personal se inclina a pensar que los pacientes con un rango de edad entre 65 y 70 años poseen una calidad de vida excelente para ser considerados ancianos.

Los participantes provenían de los centros hospitalarios Ramón y Cajal de la Comunidad de Madrid (39%), del Hospital de Mérida (11%) y Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (50%). La inclusión de los pacientes en el estudio se realizó desde Marzo de 2014 hasta Julio de 2016 con un periodo de seguimiento de un año. El tamaño muestral calculado fue un número aproximado de 376 pacientes; de los 479 inicialmente seleccionados, 446 fueron incluidos en el estudio al reunir las condiciones necesarias. Del total de pacientes, solo pudimos realizar 384 determinaciones de 25-OH-VITD ya que hubo 4 pérdidas durante el seguimiento anual y 58 muestras sanguíneas insuficientes de laboratorio para poder cuantificar los niveles séricos de vitamina D. Cabe mencionar, que el seguimiento anual de los pacientes se realizó a través de la plataforma hospitalaria de ingresos así como los diferentes programas autonómicos de atención primaria. Las 4 pérdidas que registramos durante el seguimiento anual fue debido a errores en la transcripción de datos que permitían la correcta identificación del paciente.

9.2 PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE VITAMINA D Y SUBGRUPOS

POBLACIONALES

Este estudio describe, por primera vez, el estatus de vitamina D de una población anciana ingresada por síndrome coronario agudo de varios centros hospitalarios de España. Nuestros hallazgos sugieren una prevalencia extraordinariamente alta

(58,85%) de hipovitaminosis D dentro de esta población seleccionada congruente con otros estudios de mayor tamaño muestral⁹¹.

No está claro porque la deficiencia de vitamina D presenta una prevalencia tan alta en la población mundial manteniéndose incluso en los pacientes con enfermedad cardiovascular¹⁸⁹. Quizás la definición de su déficit guarde relación con su prevalencia. Nosotros hemos definido categorías de “deficiencia” (25-OH-VITD 8-15ng/ml) y “deficiencia severa” (25-OH-VITD <8ng/ml) en base a lo descrito en observaciones de la literatura¹⁹⁰⁻¹⁹³.

Por muchos años la deficiencia de vitamina D fue definida cómo la concentración o niveles séricos de 25-OH-VITD relacionadas con el raquitismo (<8-10ng/ml). Niveles de 25-OH-VITD por debajo de 15ng/ml se han relacionado con elevaciones séricas de la hormona paratiroidea¹⁹⁰ y alteraciones en el mantenimiento de la integridad ósea¹⁹⁴, sin embargo, niveles superiores a 15ng/ml pueden no ser definitivos para excluir una hipovitaminosis D, ya que se han descrito cambios en la concentración de PTH y alteraciones en la densidad ósea con niveles próximos a 37ng/ml según los cambios estacionales^{195,196}. Incrementando los niveles de 25-OH-VITD por encima de 20ng/ml a través de la suplementación oral se elevan los niveles de vitamina D activa (1.25-OH₂-VITD) por lo que algunos autores sugieren que los niveles de vitamina D deberían sobrepasar los 30ng/ml para evitar su déficit. Si hubiéramos utilizado esta última definición de déficit de vitamina D para clasificar a nuestros pacientes, el 93,11% de ellos habría sido considerado deficiente en vitamina D.

En el marco del síndrome coronario agudo, estudios anteriores revelan una alta tasa de déficit de vitamina D. Lee et al¹⁷³ encontraron una prevalencia próxima al 96% en un registro prospectivo y multicéntrico de 239 pacientes con infarto agudo de miocardio. Khalili et al¹⁹⁷ encontró una relación inversa entre los niveles de metaloproteinasa-9 y la carencia de 25-OH-VITD en 139 pacientes con SCACEST tras 72 horas del ingreso, estableciendo un posible papel en la remodelación cardiaca de la vitamina D. Nuestros resultados siguieron esta trayectoria con un 58,85% de hipovitaminosis D (38,80% deficiencia y 19,05% deficiencia severa con 384 mediciones de 25-OH-VITD) en un total de 446 pacientes reclutados con síndrome

coronario agudo. Aunque la prevalencia del déficit es sorprendentemente elevada, nuestro valor medio (13,15ng/ml) se compara adecuadamente con otros grandes ensayos realizados en Europa¹⁹⁸⁻²⁰⁰ teniendo en cuenta las características especiales de nuestra población de estudio. Este enfoque de establecer los puntos de corte en tertiles parece lógico y atractivo, el límite que discrimina la deficiencia de la deficiencia severa de vitamina D sigue siendo un tema muy discutido, y es muy probable que exista un área gris de superposición entre estas dos condiciones metabólicas.

De igual forma, la prevalencia de 25-OH-VITD es muy variable dependiendo de múltiples factores. En cuanto a la edad, nuestros hallazgos se mantienen en consonancia con lo anteriormente publicado en relación al déficit de vitamina D en la población anciana que estiman unos valores aproximados entre el 40 y el 100%^{57,58}. Los resultados de nuestro estudio muestran una prevalencia de 25-OH-VITD más deficitaria en pacientes hospitalizados que otros artículos de impacto con un menor número de sujetos reclutados y una edad media inferior a nuestra población⁵⁷. Además, la inclusión de pacientes de diversos centros españoles da lugar a una mayor variabilidad de pacientes con una excelente base para la generalización. Por ello, nuestra muestra ha sido más representativa de la población general que lo reportado anteriormente.

En análisis comparativo de los pacientes incluidos en relación a los diferentes tertiles de 25-OH-VITD, no se mostraron diferencias significativas en cuanto a las variables clínicas más relevantes al ingreso: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, ICP previas, SCA previo o CABG previa. Así también, no encontramos diferencias en cuanto a las constantes de tensión arterial y frecuencia cardiaca en el momento del ingreso y desarrollo del síndrome coronario agudo. Destacamos que todos los pacientes analizados en nuestro estudio pertenecieron a la raza caucásica, sin inclusión de pacientes de otra etnia.

La población de estudio fue mayoritariamente del sexo masculino, muestra representativa de la población que habitualmente sufre un síndrome coronario agudo. Las mujeres adultas presentan niveles de vitamina D por debajo de las recomendadas y hasta un tercio de ellas presentan deficiencia de vitamina D. Aunque el riesgo de

hipovitaminosis D es mayor en mujeres¹, no encontramos diferencias significativas en cuánto al déficit de vitamina D según el sexo. Sin embargo, los estudios realizados sobre vitamina D en mujeres suelen buscar una relación entre su carencia y la enfermedad metabólica ósea; objetivos muy distintos entre lo publicado y el presente análisis.

Pacientes con historia previa de enfermedad arterial coronaria, diabetes o hipertensión tuvieron niveles más bajos de 25-OH-VITD coincidiendo con otros estudios epidemiológicos recogidos en la literatura²⁰¹. Aunque hemos encontrado una tendencia similar a lo ya descrito, el diseño de nuestro estudio no es proyectable a los grandes estudios observacionales con tamaños muestrales de miles de pacientes y decenas de años de seguimiento.

Los fumadores tienen una incidencia mayor del 50% de deficiencia de vitamina D, en comparación con los no fumadores. Aún así, se desconoce el efecto del tabaco sobre el metabolismo de la vitamina D. En nuestra serie los pacientes fumadores con déficit representaron el 54,08% en comparación con el 39,51% de los pacientes que no habían tenido historia de tabaquismo.

Los pacientes con niveles inadecuados de vitamina D presentaron una mayor elevación plasmática de proteína C reactiva apoyando los resultados arrojados por la literatura²⁰². Sin embargo, existen otras publicaciones que se contraponen a este hecho al no encontrar relación entre esta asociación de 25-OH-VITD y proteína C reactiva²⁰³. La elevación sérica de una serie de moléculas inflamatorias ha sido objetivada en pacientes de edad avanzada. Estas moléculas han sido relacionadas con la discapacidad física, y en algunos casos, con enfermedades concretas. La elevación de moléculas inflamatorias como la IL-1 o la IL-6 se asocian con una disminución de la masa magra, elevación del tejido graso y a una disfunción neuroendocrina. Además, la elevación de ciertas moléculas y sus receptores, como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), IL-6, el receptor de la IL-1, y el receptor soluble del TNF- α , son fuertes factores predictores independientes de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada. La elevación crónica de moléculas inflamatorias puede contribuir a una mayor vulnerabilidad a las infecciones y a un

estatus crónico de inflamación, haciendo susceptible al paciente de edad avanzada de un peor pronóstico.

Los pacientes con patología cerebrovascular previa presentaron mayor déficit de vitamina D, lo que podría sugerir que la incapacidad que genera la presencia de un ictus condicionaría un mayor estado de fragilidad y déficit nutricional. La patología cerebrovascular es la tercera causa más común de muerte en el mundo industrializado, y es responsable del 10% de la mortalidad total. Para evaluar el alcance del daño cerebral isquémico tras un accidente cerebrovascular, se suele usar un biomarcador llamado "volumen de infarto": una medida de los tejidos dañados de forma permanente alrededor del coágulo sanguíneo. Los pacientes con ictus y niveles bajos de vitamina D son más propensos a sufrir accidentes cerebrovasculares graves con una peor salud después del accidente cerebrovascular en comparación con aquellos con unos niveles normales de la vitamina. Un pequeño estudio presentado en una conferencia de la asociación americana de ictus midió niveles de vitamina D en sangre de 96 pacientes con ictus. Los resultados mostraron que los pacientes con unos niveles bajos de vitamina D por debajo de 30ng/ml tenían áreas de tejido muerto resultante de la obstrucción del flujo sanguíneo dos veces más grandes que aquellos con unos niveles normales por encima de 30ng/ml de forma significativa. No se halló ninguna relación entre los niveles bajos en suero y el resultado a los 90 días. Se observó de que un peor resultado se multiplicaba por dos cada 10ng/ml menos de vitamina D. Por tanto, un nivel de 25-OH-VITD podría utilizarse para ayudar a identificar a aquellos pacientes con accidentes cerebrovasculares con mayor riesgo de desarrollar malos resultados.

Los resultados de este pequeño estudio podrían extrapolarse al tejido cardíaco y puede ser corroborado a la luz de nuestros hallazgos, ya que aquellos pacientes con un déficit severo de vitamina D presentaron niveles más elevados de troponina y proBNP que guardan relación con la magnitud del tejido cardíaco dañado por la obstrucción coronaria. Como se ha mencionado anteriormente en la introducción de la presente tesis, la vitamina D puede ayudar a reestablecer la circulación sanguínea y permitir la reparación vascular; esta vitamina es fundamental para la formación de nuevos capilares sanguíneos a partir de células epiteliales. Es probable que el 25-OH-VITD desarrolle un papel importante en la regulación del proceso de desarrollo de

circulación colateral coronaria que se produce cuando alguna arteria adyacente se ha bloqueado. Esta teoría podría explicar los hallazgos encontrados de que aquellos pacientes ancianos con hipovitaminosis D eleven mayores concentraciones de biomarcadores cardiacos al desarrollar una mayor zona de isquemia miocárdica, ya que la vitamina D insuficiente no contribuiría al desarrollo de circulación coronaria colateral que favorecería la reperfusión del tejido cardiaco mejorando el pronóstico vital de estos pacientes.

Existe controversia entre la mejora de la función ventricular en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y el aporte de suplementos de vitamina D^{39,204}. Si bien, hay algunos estudios que han demostrado un mejor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca⁴¹, incluso mejora en la fracción de eyección ventricular con mejoras en su remodelado²⁰⁵. Hemos encontrado diferencias significativas en cuánto a una peor fracción de eyección en aquellos pacientes ancianos que sufren un síndrome coronario agudo y se encuentran en el tertil más bajo de vitamina D. De hecho, esta tesis describe por primera vez, un empeoramiento de la FEVI en aquellos pacientes ancianos que sufren un síndrome coronario. Los pacientes incluidos en el tertil más bajo obtuvieron una caída de la función ventricular de hasta un 5% en comparación con aquellos pacientes que estuvieron situados en el tertil más alto con niveles superiores a 15ng/ml. Su explicación podría estar en relación con lo ya descrito, la hipovitaminosis constituiría una falta de remodelado cardiaco así como un déficit en el desarrollo de circulación colateral para el aporte adecuado de micronutrientes y oxígeno al tejido dañado. La función ventricular es uno de los determinantes más importantes en el pronóstico del síndrome coronario agudo siendo factor indiscutible en escalas de mortalidad a corto y medio plazo. Como se comenta en las páginas sucesivas, tanto la FEVI como los niveles séricos de 25-OH-VITD se mantuvieron como factores predictivos independientes de mortalidad al año de seguimiento. Nuestros resultados apoyan la teoría de que es fundamental un adecuado estatus nutricional para mantener un perfil cardiovascular sano ya que el impacto pronóstico es incuestionable.

Hemos encontrado una relación significativa entre el déficit de 25-OH-VITD y la condición de fragilidad. Este estudio demuestra por primera vez una relación entre la deficiencia de vitamina D y la fragilidad en una población específica; los pacientes

ancianos con síndrome coronario agudo. La medición de la fragilidad la hemos realizado a través de la escala SHARE-FI que evalúa una serie de 5 ítems (sentirse exhausto, pérdida de apetito, fuerza muscular, dificultades funcionales y actividad física). Debido a las dificultades de aplicabilidad de otras escalas en la población española, sobretodo en términos de Atención Primaria, se ha adoptado la escala SHARE-FI como instrumento válido y de libre acceso informático para determinar el estado de fragilidad en Atención Primaria. Debido a su gran importancia en el marco actual del síndrome coronario agudo, merece la pena una especial mención al síndrome de fragilidad.

La fragilidad es un síndrome casi exclusivo de personas de edad avanzada, caracterizado por una disminución de la capacidad funcional, cansancio fácil, caída de la libido, labilidad anímica, osteoporosis acelerada, pérdida de masa muscular y mayor susceptibilidad al desarrollo de enfermedades. Aquellos pacientes denominados “frágiles” tienden a desarrollar la enfermedad y la muerte de una forma más prematura. Sin embargo, el síndrome de fragilidad es, en ocasiones, reversible. La fragilidad es un foco de interés en la medicina geriátrica siendo completamente necesario un entendimiento básico y un conocimiento de sus complicaciones para el correcto manejo de los pacientes de edad avanzada. La fragilidad en la enfermedad cardiovascular es un tema actual con gran repercusión en la práctica clínica diaria ya que los distintos profesionales de la salud cada vez más atiende a una población de edad avanzada con mayor carga de comorbilidad, donde el impacto de las intervenciones no siempre van dirigidas a conseguir una mejora de la supervivencia, sino a una mejora de la independencia y en general, de la calidad de vida. En este escenario la fragilidad se erige como una herramienta para detectar a este tipo de pacientes pudiendo guiar nuestras intervenciones terapéuticas. Un conocimiento operativo de los principios que subyacen en la fragilidad puede ser útil a la hora de individualizar tratamientos.

La vitamina D actúa en los miocitos a través de la activación de su receptor específico VDR que conducen hacia la diferenciación y proliferación celular. La hipovitaminosis D está asociada a una disminución en la función y desarrollo muscular. Por el contrario, la suplementación con vitamina D ha mostrado una mejora de la fuerza muscular y metabolismo óseo. A pesar de las múltiples controversias en los

análisis de los estudios, la vitamina D ha sido atribuida a una disminución en el riesgo de caídas por acción directa en las células musculares. Debido a esta asociación entre la deficiencia vitamínica y el estatus físico, la vitamina D ha sido relacionado con el fenotipo frágil y ciertas autoridades recomiendan su suplementación en el paciente con síndrome de fragilidad ²⁰⁶.

Existe evidencia de la relación del déficit de 25-OH-VITD con la fragilidad reflejada en múltiples estudios. El EMAS²⁰⁷ (European Male Ageing Study) evaluó a un total de 1504 participantes con una edad comprendida entre los 60 y 79 años midiendo la fragilidad a través del fenotipo y el índice de fragilidad (pérdida de peso, cansancio, inactividad física, enlentecimiento de la marcha y debilidad). Los niveles disminuidos de vitamina D fueron relacionados de manera significativa con el estado de fragilidad. Nuestros resultados demuestran unos hallazgos equiparables, sin embargo, el tamaño muestral es inferior con una edad media de los pacientes más avanzada. Además la herramienta de medición de fragilidad fue la escala SHARE-FI y no el índice de fragilidad.

Otro estudio observacional²⁰⁸ evaluó los niveles de 25-OH-VITD y su relación con la fragilidad y la mortalidad por todas las causas en una cohorte de 727 pacientes de una edad igual o superior a 75 años. Se cuantificó los niveles basales de 25-OH-VITD con un seguimiento cercano a los 3 años clasificando a los pacientes en estado frágil o prefrágil según la reunión de 1-2 o 3 criterios respectivamente (pérdida de peso, cansancio, inactividad física, enlentecimiento de la marcha y debilidad). La incidencia del estado prefrágil y frágil fue del 21.2% frente al 3.9%. Los pacientes con niveles disminuidos de 25-OH-VITD (<15ng/ml vs \geq 30ng/ml) tuvieron una asociación significativa con el estado prefrágil, pero no con el estado frágil. Si bien la edad de estudio es muy semejante a la edad media de nuestros pacientes, nosotros encontramos diferencias significativas en cuánto al estado frágil, ya que aquellos pacientes con déficit severo de vitamina D representaron un mayor porcentaje de fragilidad en comparación con aquellos pacientes con déficit o sin déficit (88,4%, 70,5% y 61,7%). Además, nuestra herramienta de medición de fragilidad y nuestros puntos de corte fueron distintos al establecer el déficit y el déficit severo (8-15ng/ml y <8ng/ml respectivamente)

Otro estudio observacional²⁰⁹ incluyó 4.023 pacientes varones entre 70-88 años para evaluar igualmente la asociación de la vitamina D con la fragilidad y mortalidad. La deficiencia de vitamina D (<52nmol/L) estuvo asociada con un incremento en la prevalencia de fragilidad en comparación con aquellos pacientes con niveles más elevados. Después de un periodo de seguimiento de 9.2 años, los niveles de vitamina D predijeron la mortalidad por todas las causas independientemente del estado de fragilidad y otras variables. Este estudio es muy semejante en cuanto a resultados y edad de los pacientes, sin embargo el tamaño de este estudio observacional es muy superior con una definición de deficiencia de 25-OH-VITD mucho más laxa.

Otro estudio con un tamaño muestral superior ²¹⁰ estableció una asociación independiente entre los niveles de 25-OH-VITD con el estado de fragilidad y ésta con la mortalidad por todas las causas. 4.731 pacientes con una edad superior a 60 años tuvieron un periodo de seguimiento de 12 años tras un análisis basal de los niveles de 25-OH-VITD. Tras un ajuste multivariable, la odds de los pacientes frágiles en el cuartil más bajo de vitamina D duplicó la odds de aquellos con niveles más elevados. En este estudio la mortalidad se asoció de manera positiva con el estado de fragilidad y con la deficiencia de 25-OH-VITD de manera significativa. Aunque no evaluamos la relación existente entre la fragilidad y la mortalidad, seguimos la trayectoria de estos últimos estudios y demostramos que existe una relación entre la deficiencia vitamínica con la fragilidad y con la mortalidad por todas las causas, si bien nuestros hallazgos son significativos, los resultados podrían haber sido más robustos si el seguimiento hubiese sido tan prolongado como en el último estudio mencionado.

No encontramos diferencias significativas entre los niveles séricos de vitamina D y otras escalas pronósticas (GRACE y CHARLSON)

La preinscripción de medicamentos en el paciente anciano es y sigue siendo compleja debido a una gran cantidad de cambios fisiológicos y su influencia en el metabolismo de éstos, con un mayor riesgo de toxicidad e interacción medicamentosa. Los pacientes ancianos suelen ser excluidos de los ensayos clínicos sufriendo diferentes sesgos de selección, por lo que en numerosas ocasiones la posología instaurada a esta población no es más que una extrapolación de lo ya estudiado en

población adulta con unas características diferentes. De esta manera, la población anciana es diana de polifarmacia y de preinscripción inadecuada de medicamentos, y como consecuencia de ello, de una peor adherencia terapéutica y calidad de vida. En la metodología de ésta tesis registramos la medicación al ingreso hospitalario a través de la entrevista clínica y la revisión de la tarjeta sanitaria de cada paciente. Debemos comentar, que sólo registramos la medicación del ámbito cardiovascular y neurológica por su alta preinscripción, por lo que no prestamos atención en aquella medicación de otros órganos y sistemas. Esto se traduce en que los resultados a continuación mencionados pudieran estar infraestimados en relación a la polifarmacia con un impacto mayor a lo presentado.

Debido a la alta prevalencia de pacientes con hipertensión arterial cercano a un 80%, el 38% se encontró bajo tratamiento con vasodiladores tipo IECA, el 27% con ARAII y el 27,2% con antagonistas de calcio. Encontramos diferencias significativas en cuánto a éste último grupo de pacientes en relación a los tertiles de vitamina D. La prevalencia de fibrilación auricular en nuestra muestra se encuentra próxima al 20%, sin embargo, la anticoagulación permanente entre antagonistas de la vitamina K y los nuevos anticoagulantes (apixabán, dabigatrán y rivaroxabán) rondaba el 15%. Esta pequeña diferencia puede ser explicada por la tendencia a la monoantiagregación con aspirina en los pacientes ancianos debido al mayor riesgo de sangrado que representan, práctica cada vez más en desuso al mostrar falta de beneficio clínico. La tasa de antiagregación con aspirina fue próxima al 46%. En nuestra muestra encontramos 2 pacientes >75 años bajo tratamiento con uno de los nuevos antiagregantes inhibidores de la P2Y₁₂ "prasugrel". Llama la atención este hallazgo ya que en el estudio "TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis In Myocardial Infarction (TRITON-TIMI) 38"²¹¹, se identificaron 3 subgrupos: pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, peso corporal ≤ 60 kg y edad ≥ 75 años que no obtuvieron beneficio clínico cuando fueron tratados con prasugrel en comparación con clopidogrel. Un ejemplo más, de la inadecuada preinscripción médica de pacientes ancianos. Encontramos diferencias significativas en relación a los tertiles de vitamina D y la toma de Clopidogrel, de la misma forma que encontramos diferencias significativa en cuánto a los tertiles de vitamina D y la tasa de eventos cerebrovasculares previos ya que el Clopidogrel es un fármaco de alta preinscripción en aquellos pacientes que han sufrido un ictus de carácter ateroembólico.

A la luz de nuestros resultados soportado con toda la evidencia ya justificada, cabe preguntarse si realmente la carencia de 25-OH-VITD resultado un indicador pronóstico independiente de mortalidad en los pacientes ancianos que sufren un síndrome coronario o se trata de un epifenómeno que refleja la condición de fragilidad de nuestros pacientes.

9.3 PRONÓSTICO INTRAHOSPITALARIO Y AL AÑO DE SEGUIMIENTO

El presente estudio de cohortes prospectivo y consecutivo demuestra una asociación independiente entre la deficiencia grave de vitamina D (tertil más bajo) y eventos cardiovasculares mayores intrahospitalarios y al año de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo. Además, el reclutamiento precoz en la fase aguda del síndrome, asegura evitar la pérdida de los eventos cardiovasculares tempranos.

En las últimas décadas ha habido un interés creciente por las posibles implicaciones del déficit de vitamina D en el síndrome coronario agudo y hasta dónde sabemos, esta es la primera evidencia de tal asociación en el escenario clínico de la “*cardiogeriatría*”. Su interés radica en el hecho de que la deficiencia de 25-OH-VITD es fácilmente determinable mediante análisis sanguíneos y tratable mediante suplementos orales. Dosis altas y únicas de vitamina D pueden restablecer los niveles normales de 25-OH-VITD en un periodo de dos días²¹², estableciéndose así un régimen sencillo de dosificación en aquellos pacientes con déficit severo y en emergencia cardiovascular aguda.

Son múltiples los mecanismos que pueden explicar por qué el 25-OH-VITD se asocia a eventos adversos en el síndrome coronario agudo. Como ya es conocido, una proporción significativa de la población presenta deficiencia de vitamina D¹ suponiendo un aumento del riesgo de enfermedad coronaria e infarto⁸⁶. La deficiencia vitamínica de 25-OH-VITD se ha relacionado con múltiples factores de riesgo cardiovascular²¹³ y eventos cardiovasculares mayores¹¹⁰, al inducir un estado de hiperparatiroidismo⁷², activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹¹⁶ y resistencia a la insulina junto con alteraciones en su síntesis y secreción^{1,108,214}. Además, la deficiencia de 25-

OH-VITD se ha relacionado con un aumento en la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes tipo 2²¹⁵. La carencia vitamínica de 25-OH-VITD induce un estado proinflamatorio del endotelio vascular^{40,216} alterando sus diversas funciones de agregación plaquetaria, permeabilidad, tono y neoangiogénesis²¹⁷. Durante un síndrome coronario agudo el déficit de vitamina D podría exacerbar la trombosis y vasoespasmo coronario favoreciendo la reestenosis de una angioplastia primaria¹⁷⁹. Otras consecuencias desfavorables de la falta de 25-OH-VITD es el empeoramiento de la arterioesclerosis¹⁶², la progresión de la calcificación vascular⁴⁴, el desequilibrio en el perfil lipídico²¹⁸, el remodelado cardiaco negativo con sobreexpresión de MMP-2 y MMP-9²¹⁹ y su vínculo con un peor pronóstico en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida^{39,42,146,220}.

A pesar de toda la implicación del 25-OH-VITD en un adecuado funcionamiento metabólico y cardiovascular, no existe hasta la fecha ningún estudio de intervención con evidencia fehaciente que demuestre una mejora en la supervivencia cardiovascular con la normalización de los niveles de vitamina D, justificando así su suplementación generalizada^{221,222}. De la misma forma, no se ha realizado hasta el momento ningún ensayo clínico con 25-OH-VITD que mejore el pronóstico de pacientes ancianos con síndrome coronario agudo con niveles deficientes de vitamina D. Sólo un metaanálisis que engloba 18 ensayos clínicos aleatorizados sugiere que la implementación con vitamina D reduce la mortalidad por todas las causas en un 7% en un total de 57.000 pacientes con un seguimiento de 5.7 años²²³.

Existen estudios que estiman la prevalencia del déficit de 25-OH-VITD en el síndrome coronario agudo¹⁷³ así como su implicación pronóstica^{89,91,175,176}. Correia et al²²⁴ intentó relacionar la deficiencia de vitamina D con la mortalidad cardiovascular, sin embargo, el estudio careció de un tamaño muestral adecuado, con una infrarrepresentación cercana al 7% del SCACEST, considerando además, las muertes postquirúrgicas en la cirugía de bypass coronario. El estudio más amplio realizado sobre la implicación pronóstica del 25-OH-VITD⁹¹ estableció una relación entre el cuartil más bajo de vitamina D (<7,3ng/ml) y eventos cardiovasculares mayores con una mediana de 550 días en 1259 pacientes con síndrome coronario agudo. La asociación fue predominantemente a expensas de eventos no mortales, como el reingreso por insuficiencia cardiaca, más que a mortalidad. A pesar de todo, se

desconoce la relación entre la falta de vitamina D en pacientes ancianos con síndrome coronario agudo y su pronóstico a corto y medio plazo, por lo que nuestros datos aportan importantes ideas de que quizás la carencia de vitamina D puede ser un factor determinante en la supervivencia de estos pacientes tras un infarto de miocardio.

Nuestro estudio apoyaría la relación estrecha entre la carencia de 25-OH-VITD en la presentación hospitalaria del síndrome coronario agudo y su pronóstico, perpetuándose este vínculo en la población anciana. De hecho, los pacientes en el tercil más bajo obtuvieron un mayor número de eventos cardiovasculares mayores intrahospitalarios (15,2%), en comparación con aquellos pacientes con deficiencia y niveles de vitamina D normal. Después de un año de seguimiento los pacientes con déficit severo de 25-OH-VITD presentaron más eventos cardiovasculares mayores (46,8%) en comparación con el resto de la muestra.

Los pacientes con SCASEST parecen tener un pronóstico diferente después de ingresar en el hospital en comparación con los pacientes con SCACEST. El riesgo de mortalidad intrahospitalaria es menor en los pacientes con SCASEST en comparación con los pacientes con SCACEST. Sin embargo, el riesgo de mortalidad acumulativa a largo plazo para SCASEST excede al de pacientes con SCACEST. Si este punto de inflexión en la mortalidad está determinado por eventos isquémicos o hemorrágicos es aún desconocido. Cabe señalar que los niveles de vitamina D y su pronóstico fueron equiparables en pacientes con SCACEST Y SCASEST, además aquellos pacientes situados en el tercil más bajo tuvieron mayores tasas de síndromes coronarios agudos, tanto con elevación como sin elevación del segmento ST. Después de corregir por múltiples variables confusoras con una intensa correlación pronóstica, la intensidad del déficit vitamínico se mantuvo como predictor independiente de mortalidad. Este hallazgo abre la posibilidad de establecer la hipótesis de que, quizás, la edad biológica del paciente guarde mayor importancia pronóstica que otros factores determinantes como la edad biológica, la función ventricular, la terapia de revascularización o la función renal. Como ya hemos mencionado, la deficiencia de vitamina D en esta población anciana puede representar el reflejo de un estado de fragilidad que condiciona su supervivencia a medio plazo. Las características de nuestra población actual destaca por una edad cada vez más avanzada, lo que hace determinante la búsqueda de nuevos factores de morbimortalidad que nos complementen a realizar

una decisión certera de qué paciente se beneficiará de una terapia invasiva frente a una terapia conservadora.

Aún así, es difícil establecer la causalidad entre la hipovitaminosis D y el pronóstico de estos pacientes sin descartar la posibilidad de que el déficit de 25-OH-VITD se justifique como marcador de riesgo en lugar de factor de riesgo, ya que el déficit de vitamina D se ha relacionado con otras entidades clínicas, como la esclerosis múltiple o el cáncer¹. Además, la elevada comorbilidad del paciente anciano junto con estrategias de reperfusión mas conservadora, puede explicar los resultados desfavorables de los pacientes con síndrome coronario agudo y déficit de vitamina D. Sin embargo, en nuestro análisis multivariante, después de ajustar por múltiples variables confusoras, sugieren una asociación independiente (sin estar mediada por otros factores de riesgo) entre la carencia de vitamina D y la mortalidad global durante el año de seguimiento. A pesar de todo ello, no podemos descartar el efecto de la confusión residual en nuestros hallazgos ya que existen diversas variables como la exposición solar o el estado nutricional que no han sido representados en nuestro análisis multivariable y que condicionan un estado carencial de 25-OH-VITD.

Un punto importante hallado en esta tesis, aunque no formase parte del diseño y de los objetivos del presente estudio, fue la alta tasa de hemorragias intrahospitalarias, que encontramos en los pacientes con deficiencia de vitamina D de forma significativa. Del mismo modo, encontramos diferencias significativas en cuánto a los niveles de hemoglobina y hematocrito en los consecutivos tertiles de 25-OH-VITD lo que pudiera justificar los eventos hemorrágicos intrahospitalarios. Esta tesis demuestra por primera vez una relación significativa entre la carencia de vitamina D y la hemorragia intrahospitalaria, representando una vez más, la importancia de un adecuado perfil nutricional del paciente anciano. El sangrado en pacientes con síndrome coronario agudo es un marcador independiente de eventos adversos a corto y largo plazo. Las directrices actuales recomiendan tener en cuenta el riesgo isquémico y hemorrágico para ajustar las estrategias de tratamiento, por lo tanto, en los últimos años se han diseñado varias puntuaciones de riesgo para predecir complicaciones hemorrágicas en pacientes con SCA²²⁵. El impacto pronóstico del sangrado es aún peor en la población de edad avanzada, y por esta razón, los scores de riesgo hemorrágico incluyen la edad cronológica. A pesar de esto, las puntuaciones actuales de riesgo hemorrágico

en pacientes de edad avanzada muestra una menor eficacia que en pacientes más jóvenes²²⁶ lo que podría estar relacionado con la vulnerabilidad biológica individual. De hecho, nuestros resultados demuestran una asociación significativa entre la carencia de vitamina D y los sangrados intrahospitalarios, sin embargo, no existió correlación entre el déficit vitamínico y la escala de probabilidad hemorrágica CRUSADE. En pacientes ancianos con síndrome coronario agudo, la evaluación inicial del estatus de vitamina D podría refinar esa vulnerabilidad individual y estratificar el riesgo hemorrágico a la hora de toma de decisiones importantes, como la elección de un segundo antiagregante.

Nuestros resultados podrían ser extrapolados a la población anciana con síndrome coronario agudo, ya que nuestra muestra es representativa de dicha población, con una elevada comorbilidad y una proporción adecuada de síndromes coronarios con y sin elevación de ST. Además, el tamaño muestral fue suficiente para indicar una asociación independiente y el rango de los intervalos de confianza evaluaron correctamente la fuerza de la asociación.

La vitamina D afecta a múltiples aspectos de la salud en la población geriátrica, especialmente en la función musculoesquelética e inmunológica¹, y como sabemos más recientemente, en la función cardiovascular y homeostática²²⁷. Según nuestros resultados que avalan la relación entre la deficiencia de vitamina D y su mal pronóstico, no sería descabellado escrutar aquellos pacientes ancianos con síndrome coronario agudo e hipovitaminosis D y corregir sus niveles de 25-OH-VITD con suplementos farmacológicos según los consensos y guías de práctica clínica para mejorar su calidad de vida y supervivencia a corto y medio plazo.

Nuestro estudio demuestra, por tanto, la alta prevalencia del déficit vitamínico en la población anciana que padece un síndrome coronario agudo, así como su enorme repercusión en la morbimortalidad, abriendo la posibilidad de establecer un futuro ensayo clínico para dilucidar por completo si la mantención de unos niveles óptimos de 25-OH-VITD pueden aportar un beneficio clínico y pronóstico.

9.4 LIMITACIONES

Desde el punto de vista metodológico, y a pesar de una alta prevalencia de hipovitaminosis D, no obtuvimos un grupo control de pacientes ancianos sin síndrome coronario agudo. Igualmente, no planteamos la mortalidad quirúrgica como evento desenlace. Sin embargo, únicamente 2 pacientes de nuestra muestra tuvieron necesidad de cirugía cardíaca sin sufrir ningún evento cardiovascular durante el seguimiento. Hay ciertas variables que afectan al estado de vitamina D y que no se evaluaron por su dificultad de recogida como la dieta, suplementos orales, la exposición solar o el uso de cremas antisolares.

Otra posible limitación de nuestro estudio representa los posibles cambios en los niveles plasmáticos de vitamina D a lo largo del tiempo, ya que sólo realizamos una única determinación. Sin embargo, datos reportados de otros estudios demuestran una variabilidad intraindividual muy baja con una estabilidad en los niveles séricos de 25-OH-VITD durante un período de 12 meses⁸⁹.

Nuestra muestra representa una población con enfermedad aguda y aunque ésta puede suprimir la síntesis cutánea de vitamina D, la vida media del 25-OH-VITD es de aproximadamente 3 semanas²²⁸, por lo que una detección brusca de la síntesis de vitamina D no debería afectar al estatus de 25-OH-VITD. En nuestro estudio no valoramos los niveles de la “proteína de unión plasmática (DBP)”, sin embargo, se necesitan reducciones sustanciales para disminuir los niveles séricos de 25-OH-VITD. Estas reducciones tan severas tan sólo se producen en afecciones clínicas que fueron inexistentes en nuestros pacientes, como insuficiencia hepática grave, síndrome nefrótico o malnutriciones importantes²²⁹. Por lo tanto, parece improbable que nuestros hallazgos puedan ser explicados por los cambios en la concentración de DBP. Al no determinar los niveles de PTH no pudimos corroborar la correlación evidente entre los niveles elevados de PTH y la deficiencia de 25-OH-VITD. De hecho, podemos haber subestimado la prevalencia de hipovitaminosis D al no identificar pacientes con concentraciones bajas de 1.25-OH²-VITD en suero a pesar de concentraciones séricas de 25-OH-VITD adecuadas.

Ya que es difícil establecer una causalidad entre el estatus de 25-OH-VITD y el mal pronóstico de la población anciana con síndrome coronario agudo, todos nuestros hallazgos constituyen importantes datos generadores de hipótesis con la necesidad de ensayos adecuadamente diseñados.

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1. Este estudio de cohortes prospectivo demuestra por primera vez hasta nuestro conocimiento, una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes mayores de 70 años con SCA.
2. En esta población los niveles séricos de 25-OH-VITD al ingreso del paciente se correlacionan de forma independiente y estadísticamente significativa con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria como al año de seguimiento.
3. Respecto al evento secundario, encontramos una relación significativa entre la severidad de dicho déficit y el evento combinado de muerte, reinfarto e ictus al año de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Progress M, Holick MF. Vitamin D Deficiency. 2008;266-281.
2. Norman PE, Powell JT. Review Vitamin D and Cardiovascular Disease. 2016.
3. Zhang Y, Leung DYM, Richers BN, et al. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *J Immunol.* 2012;188(5).
4. Percheron G1, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, Fayet G, Forette F, Baulieu EE, Fardeau M MJD placebo-controlled trial. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2003;24(163):720-727.
5. Amer M, Qayyum R. Relation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and C-Reactive Protein in Asymptomatic Adults (From the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *Am J Cardiol.* 2012;109(2):226-230.
6. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HFJ, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Has a Direct Effect on Naive CD4⁺ T Cells to Enhance the Development of Th2 Cells. *J Immunol.* 2001;167(9).
7. Kyaw T, Winship A, Tay C, et al. Cytotoxic and Proinflammatory CD8⁺ T Lymphocytes Promote Development of Vulnerable Atherosclerotic Plaques in ApoE-Deficient MiceClinical Perspective. *Circulation.* 2013;127(9).
8. Frederiksen BN, Kroehl M, Fingerlin TE, et al. Association Between Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms and Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1845-E1851.
9. Riek AE, Oh J, Sprague JE, et al. Vitamin D suppression of endoplasmic reticulum stress promotes an antiatherogenic monocyte/macrophage phenotype in type 2 diabetic patients. *J Biol Chem.* 2012;287(46):38482-38494.
10. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, et al. Vitamin D Receptor Signaling Inhibits Atherosclerosis in Mice. *Mol Endocrinol.* 2012;26(7):1091-1101.
11. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770-1773.
12. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-2072.
13. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
14. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662-687.
15. Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, et al. Effect of Vitamin D Deficiency and Replacement on Endothelial Function in Asymptomatic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):4023-4030.
16. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation end products on endothelial cells. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2008;294(5).
17. Mitsuhashi T, Morris RC, Ives HE. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1991;87(6):1889-1895.
18. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, et al. A 16-Week Randomized Clinical Trial of 2000 International Units Daily Vitamin D₃ Supplementation in Black Youth: 25-Hydroxyvitamin D, Adiposity, and Arterial Stiffness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4584-4591.
19. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229-238.
20. 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 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74(2):170-179.
21. Ke L, Mason RS, Kariuki M, Mpfu E, Brock KE. Vitamin D status and hypertension: a review. *Integr Blood Press Control.* 2015;8:13-35.
22. 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. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1159.
23. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirosawa S, Kamei S, Kamiyama R. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Its Potent Synthetic Analogs Downregulate Tissue Factor and Upregulate Thrombomodulin Expression in Monocytic Cells, Counteracting the Effects of Tumor Necrosis Factor and Oxidized LDL. *Circulation.* 2000;102(23).
 24. Schmidt N, Brandsch C, Kühne H, Thiele A, Hirche F, Stangl GI. Vitamin D Receptor Deficiency and Low Vitamin D Diet Stimulate Aortic Calcification and Osteogenic Key Factor Expression in Mice. Kocher O, ed. *PLoS One.* 2012;7(4):e35316.
 25. Hyppönen E, Berry D, Cortina-Borja M, et al. 25-Hydroxyvitamin D and Pre-Clinical Alterations in Inflammatory and Hemostatic Markers: A Cross Sectional Analysis in the 1958 British Birth Cohort. Reitsma PH, ed. *PLoS One.* 2010;5(5):e10801.
 26. Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18 791 participants. *J Thromb Haemost.* 2013;11(3):423-431.
 27. Wasse H, Cardarelli F, De Staercke C, Hooper C, Veledar E, Guessous I. 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with serum MMP-9 in a cross-sectional study of African American ESRD patients. *BMC Nephrol.* 2011;12(1):24.
 28. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM.* 2002;95(12):787-796.
 29. Deng GG, Martin-McNulty B, Sukovich DA, et al. Urokinase-Type Plasminogen Activator Plays a Critical Role in Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysm. *Circ Res.* 2003;92(5).
 30. Wong YYE, Flicker L, Yeap BB, McCaul KA, Hankey GJ, Norman PE. Is Hypovitaminosis D Associated with Abdominal Aortic Aneurysm, and is There a Dose-response Relationship? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45(6):657-664.
 31. van de Luijngaarden KM, Voûte MT, Hoeks SE, et al. Vitamin D Deficiency may be an Independent Risk Factor for Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;44(3):301-306.
 32. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):416-419.
 33. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(3):321-328.
 34. Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-Specific Deletion of the Vitamin D Receptor Gene Results in Cardiac HypertrophyClinical Perspective. *Circulation.* 2011;124(17).
 35. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, März W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8):NA-NA.
 36. Zhao G, Simpson RU. Interaction between vitamin D receptor with caveolin-3 and regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in adult rat cardiomyocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):159-163.
 37. Santillán GE, Vazquez G, Boland RL. Activation of $\alpha\beta$ -adrenergic-sensitive Signal Transduction Pathway by the Secosteroid Hormone 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ in Chick Heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31(5):1095-1104.
 38. KOSECIK M, ERTAS T. Dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Int.* 2007;49(3):397-399.
 39. Agarwal M, Phan A, Willix R, Barber M, Schwarz ER. Is Vitamin D Deficiency Associated With Heart Failure? A Review of Current Evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011;16(3-4):354-363.
 40. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):754-759.
 41. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. The Effects of Vitamin D Supplementation on Physical Function and Quality of Life in Older Heart Failure Patients: A Randomised Controlled Trial. *Circ Heart Fail.* 2010.
 42. Liu LCY, Voors A a., Van Veldhuisen DJ, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(6):619-625.

43. Towler DA, Demer LL. Thematic Series on the Pathobiology of Vascular Calcification. *Circ Res.* 2011;108(11).
44. Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int.* 2011;79(7):708-714.
45. Moe SM. Klotho: A Master Regulator of Cardiovascular Disease? *Circulation.* 2012.
46. Lim K, Lu T-S, Molostvov G, et al. Vascular Klotho Deficiency Potentiates the Development of Human Artery Calcification and Mediates Resistance to Fibroblast Growth Factor 23Clinical Perspective. *Circulation.* 2012;125(18).
47. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):124-136.
48. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-327.
49. Rizzoli R, Boonen S, Brandi M-L, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29(4):305-313.
50. Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:500-525.
51. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338(2):143-156.
52. Mithal A, Wahl DA, Bonjour J-P, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-1820.
53. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(10):550-561.
54. Ardawi M-SM, Sibiany AM, Bakhsh TM, Qari MH, Maimani AA. High prevalence of vitamin D deficiency among healthy Saudi Arabian men: relationship to bone mineral density, parathyroid hormone, bone turnover markers, and lifestyle factors. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):675-686.
55. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DRHK, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):477-482.
56. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi A V. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust.* 2001;174(3):150-151.
57. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338(12):777-783.
58. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439-443.
59. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006;260(3):245-254.
60. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):531-537.
61. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(6):971-974.
62. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):187-192.
63. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112(8):659-662.
64. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):558S-564S.
65. Zhang RH, He DH, Zhou B, et al. Analysis of Vitamin D Status in Men Highly Exposed to Sunlight. *Biomed Environ Sci.* 2015;28(12):913-916.

66. Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(4):813-821.
67. Souberbielle J-C. Epidemiology of vitamin-D deficiency. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2016;14(1):7-15.
68. Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc.* 2003;62(4):813-821.
69. Van Staveren WA, Cpmg De Groot L, Haveman-Nies A. The SENECA study: potentials and problems in relating diet to survival over 10 years.
70. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-680.
71. Quesada JM, Jans I, Benito P, Jimenez JA, Bouillon R. Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age Ageing.* 1989;18(6):392-397.
72. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):494-501.
73. Quesada-Gómez JM, Díaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:175-177.
74. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos y Metab Miner.* 2014;6:5-10.
75. Bates CJ, Prentice A, Cole TJ, et al. Micronutrients: highlights and research challenges from the 1994-5 National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Br J Nutr.* 1999;82(1):7-15.
76. Corless D, Boucher BJ, Cohen RD, Beer M, Gupta SP. Vitamin-D status in long-stay geriatric patients. *Lancet (London, England).* 1975;1(7922):1404-1406.
77. Fardellone P, Sebert JL, Garabedian M, et al. Prevalence and biological consequences of vitamin D deficiency in elderly institutionalized subjects. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995;62(9):576-581.
78. Mowé M, Bøhmer T, Haug E. Serum calcidiol and calcitriol concentrations in elderly people: variations with age, sex, season and disease. *Clin Nutr.* 1996;15(4):201-206.
79. Kauppinen-Mäkelin R, Tähtelä R, Löyttyniemi E, Kärkkäinen J, Välimäki MJ. A high prevalence of hypovitaminosis D in Finnish medical in- and outpatients. *J Intern Med.* 2001;249(6):559-563.
80. Egsmose C, Lund B, McNair P, Lund B, Storm T, Sørensen OH. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in institutionalized old people: influence of solar exposure and vitamin D supplementation. *Age Ageing.* 1987;16(1):35-40.
81. Ramel A, Jonsson P V, Björnsson S, Thorsdóttir I. Vitamin D deficiency and nutritional status in elderly hospitalized subjects in Iceland. *Public Health Nutr.* 2009;12(7):1001-1005.
82. Mandarino NR, Júnior F das CM, Salgado JVL, Lages JS, Filho NS. Is vitamin d deficiency a new risk factor for cardiovascular disease? *Open Cardiovasc Med J.* 2015;9:40-49.
83. Skaaby T. The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality. *Dan Med J.* 2015;62(2).
84. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503-511.
85. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(6):819-829.
86. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1174-1180.
87. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1629-1637.
88. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(14):1433-1441.

89. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168(12):1340-1349.
90. Grandi NC, Breitling LP, Vossen CY, et al. Serum vitamin D and risk of secondary cardiovascular disease events in patients with stable coronary heart disease. *Am Heart J.* 2010;159(6):1044-1051.
91. Ng LL, Kaur J, Squire IB, Davies JE, Jones DJL. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2341-2346.
92. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(11):885-901.
93. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):719-729.
94. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 1997;30(2 Pt 1):150-156.
95. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(11):1599-1608.
96. Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism.* 2012;61(4):450-458.
97. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2007;49(5):1063-1069.
98. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2008;52(5):828-832.
99. Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MR. Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens.* 2011;24(3):316-321.
100. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2010;55(3):792-798.
101. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet (London, England).* 1998;352(9129):709-710.
102. Scragg R, Wishart J, Stewart A, et al. No effect of ultraviolet radiation on blood pressure and other cardiovascular risk factors. *J Hypertens.* 2011;29(9):1749-1756.
103. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2008;52(5):847-855.
104. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year. *J Intern Med.* 2010;267(5):462-472.
105. Scragg R, Khaw KT, Murphy S. Effect of winter oral vitamin D3 supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49(9):640-646.
106. 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(4):1633-1637.
107. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2009;27(10):1948-1954.
108. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152(5):307-314.
109. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2011;29(4):636-645.
110. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1931-1942.

111. Manson JE, Bassuk SS, Lee I-M, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(1):159-171.
112. Majumdar V, Prabhakar P, Kulkarni GB, Christopher R. Vitamin D status, hypertension and ischemic stroke: a clinical perspective. *J Hum Hypertens*. 2015;29(11):669-674.
113. Demir M, Uyan U, Keçeoğlu S, Demir C. The relationship between vitamin D deficiency and pulmonary hypertension. *Prague Med Rep*. 2013;114(3):154-161.
114. Nargesi AA, Heidari B, Esteghamati S, et al. Contribution of vitamin D deficiency to the risk of coronary heart disease in subjects with essential hypertension. *Atherosclerosis*. 2016;244:165-171.
115. Joergensen C, Gall M-A, Schmedes A, Tarnow L, Parving H-H, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2238-2243.
116. Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(2):419-426.
117. Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, et al. The direct effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenoprilat and enalaprilat, on isolated human pancreatic islets. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(2):355-361.
118. Chu KY, Lau T, Carlsson P-O, Leung PS. Angiotensin II type 1 receptor blockade improves beta-cell function and glucose tolerance in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):367-374.
119. Ko S-H, Kwon H-S, Kim S-R, et al. Ramipril treatment suppresses islet fibrosis in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316(1):114-122.
120. Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, Leung PS. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets. *Diabetologia*. 2011;54(8):2077-2081.
121. Leung PS. Current research of the RAS in diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2010;690:131-153.
122. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347(1-2):106-120.
123. Zemel MB. Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem*. 1998;188(1-2):129-136.
124. Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, et al. Prospective associations of vitamin D status with β -cell function, insulin sensitivity, and glycemia: the impact of parathyroid hormone status. *Diabetes*. 2014;63(11):3868-3879.
125. Pradhan A. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: inflammatory basis of glucose metabolic disorders. *Nutr Rev*. 2007;65(12 Pt 2):S152-6.
126. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(1):47-57.
127. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017-2029.
128. Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes*. 2016;7(5):89-100.
129. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 1999;42(1):51-54.
130. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-1503.
131. Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*. 2011;54(11):2779-2788.
132. Scragg R, Sowers M, Bell C, Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2813-2818.

133. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C Levels With Vitamin D Status in U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1236-1238.
134. Brock KE, Huang W-Y, Fraser DR, et al. Diabetes prevalence is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in US middle-aged Caucasian men and women: a cross-sectional analysis within the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Br J Nutr*. 2011;106(3):339-344.
135. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*. 2011;34(5):1133-1138.
136. Matsuzawa Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. *Curr Pharm Des*. 2010;16(17):1896-1901.
137. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(10):1906-1910.
138. Mattila C, Knekt P, Männistö S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2569-2570.
139. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Incident Diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008;31(4):701-707.
140. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr*. 2009;48(6):349-354.
141. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2010;103(4):549-555.
142. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):764-771.
143. Aggarwal R, Akhthar T, Jain SK. Coronary artery disease and its association with Vitamin D deficiency. *J Midlife Health*. 7(2):56-60.
144. WEISHAAR RE, SIMPSON RU. The Involvement of the Endocrine System in Regulating Cardiovascular Function: Emphasis on Vitamin D₃. *Endocr Rev*. 1989;10(3):351-365.
145. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):521-524.
146. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Relations of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 to Clinical Cardiovascular Risk Factors and Echocardiographic Left Ventricular Measures: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109(23):2850-2856.
147. Uysal S, Kalayci AG, Baysal K. Cardiac Functions in Children with Vitamin D Deficiency Rickets. *Pediatr Cardiol*. 1999;20(4):283-286.
148. Connor TB, Rosen BL, Blaustein MP, Applefeld MM, Doyle LA. Hypocalcemia Precipitating Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1982;307(14):869-872.
149. Kawashima H. Receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D in a vascular smooth muscle cell line derived from rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;146(1):1-6.
150. Forman JP, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Stampfer MJ, Curhan GC. Vitamin D Intake and Risk of Incident Hypertension: Results From Three Large Prospective Cohort Studies. *Hypertension*. 2005;46(4):676-682.
151. Loftus IM, Thompson MM. The role of matrix metalloproteinases in vascular disease. *Vasc Med*. 2002;7(2):117-133.
152. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-943.
153. Oh J, Weng S, Felton SK, et al. 1,25(OH)₂ Vitamin D Inhibits Foam Cell Formation and Suppresses Macrophage Cholesterol Uptake in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2009;120(8):687-698.
154. Auwerx J, Bouillon R, Kesteloot H. Relation between 25-hydroxyvitamin D₃, apolipoprotein A-I, and high

- density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb a J Vasc Biol.* 1992;12(6):671-674.
155. Schnatz PF, Nudy M, O'Sullivan DM, et al. The quantification of vitamin D receptors in coronary arteries and their association with atherosclerosis. *Maturitas.* 2012;73(2):143-147.
 156. Joergensen C, Reinhard H, Schmedes A, et al. Vitamin D levels and asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Diabetes Care.* 2012;35(1):168-172.
 157. Lim S, Shin H, Kim MJ, et al. Vitamin D inadequacy is associated with significant coronary artery stenosis in a community-based elderly cohort: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):169-178.
 158. Young KA, Snell-Bergeon JK, Naik RG, et al. Vitamin D Deficiency and Coronary Artery Calcification in Subjects With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(2):454-458.
 159. Epstein FH, Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-126.
 160. Rao M, Jaber BL, Balakrishnan VS. UNRESOLVED ISSUES IN DIALYSIS: Inflammatory Biomarkers and Cardiovascular Risk: Association or Cause and Effect? *Semin Dial.* 2006;19(2):129-135.
 161. Bastard J-P, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss ¹. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3338-3342.
 162. Chen S, Swier VJ, Boosani CS, Radwan MM, Agrawal DK. Vitamin D Deficiency Accelerates Coronary Artery Disease Progression in Swine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(8):1651-1659.
 163. Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, Nielsen SL, Vestergaard H. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(5):493-498.
 164. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):39-48.
 165. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):425-429.
 166. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Qiu W, Manson JE. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. *Am Heart J.* 2014;167(3):283-291.
 167. Shor R, Tirosh A, Shemesh L, et al. 25 hydroxyvitamin D levels in patients undergoing coronary artery catheterization. *Eur J Intern Med.* 2012;23(5):470-473.
 168. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, et al. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and endothelial dysfunction: observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol.* 2012;24(8):385-389.
 169. Akin F, Ayça B, Köse N, et al. Serum Vitamin D Levels Are Independently Associated With Severity of Coronary Artery Disease. *J Investig Med.* 2012;60(6):869-873.
 170. Lai H, Fishman EK, Gerstenblith G, et al. Vitamin D deficiency is associated with significant coronary stenoses in asymptomatic African American chronic cocaine users. *Int J Cardiol.* 2012;158(2):211-216.
 171. Verdoia M, Schaffer A, Sartori C, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(7).
 172. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, et al. Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(5):464-470.
 173. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, Keefe JHO. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients With Acute Myocardial Infarction. *AJC.* 2011;107(11):1636-1638.
 174. Mahdavi K, Amirjam Z, Yazdankhah S, Majidi S. The Prevalence and Prognostic Role of Vitamin D Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome : A Single Centre Study in South-West of Iran. *Hear Lung Circ.* 2012;22(5):346-351.
 175. Metrio M De, Milazzo V, Rubino M, et al. Vitamin D Plasma Levels and In-Hospital and 1-Year Outcomes in Acute Coronary Syndromes A Prospective Study. 2015;94(19):1-8.
 176. Correia LCL, Sodré F, Garcia G, et al. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2013;111(3):324-327.

177. De Metrio M, Milazzo V, Marenzi G. Serum vitamin D concentration status and its correlation with early biomarkers of remodeling following acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(9):771-772.
178. Barth JH, Field HP, Mather AN, Plein S. Serum 25 hydroxy-vitamin D does not exhibit an acute phase reaction after acute myocardial infarction. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(4):399-401.
179. Monraats PS, Fang Y, Pons D, et al. Vitamin D receptor: a new risk marker for clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14(3):243-251.
180. Jackson CF, Wenger NK. Cardiovascular disease in the elderly. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(8):697-712.
181. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29-322.
182. Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Coronary heart disease Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST- elevation acute coronary syndromes : The Global Registry of Acute Coronary Events. 2008:1275-1282.
183. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Española Cardiol.* 2013;66(6):472-481.
184. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute Coronary Care in the Elderly , Part I Non – ST-Segment – Elevation Acute Coronary Syndromes A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology In Collaboration With the Society of G. 2016.
185. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA.* 2001;286(6):708-713.
186. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. :1057-1065.
187. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in Medical Inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338(12):777-783.
188. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007;116(22):2634-2653.
189. 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(11):1540-1544.
190. Gloth FM. Vitamin D Deficiency in Homebound Elderly Persons. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995;274(21):1683.
191. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(6):1075-1081.
192. LIPS P, WIERSINGA A, VAN GINKEL FC, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Vitamin D Status and Parathyroid Function in Elderly Subjects*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(4):644-650.
193. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(4):755-763.
194. VILLAREAL DT, CIVITELLI R, CHINES A, AVIOLI L V. Subclinical Vitamin D Deficiency in Postmenopausal Women with Low Vertebral Bone Mass*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(3):628-634. d
195. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1991;115(7):505-512.
196. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1989;321(26):1777-1783.
197. Khalili H, Talasaz AH, Salarifar M. Serum vitamin D concentration status and its correlation with early biomarkers of remodeling following acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(5):321-327.
198. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *J Clin*

- Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1129-1133.
199. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int.* 1999;9(3):226-229.
 200. Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, et al. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(1):68-75.
 201. 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(24):1949-1956.
 202. Arnson Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):236-247.
 203. Eren E, Ellidag HY, Yılmaz A, Aydın Ö, Yılmaz N. No association between vitamin D levels and inflammation markers in patients with acute coronary syndrome. *Adv Med Sci.* 2015;60(1):89-93.
 204. Liu LCY, Voors AA, van Veldhuisen DJ, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(6):619-625.
 205. Witte KK, Byrom R, Gierula J, et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(22):2593-2603.
 206. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int.* 2015;2015:953241.
 207. Tajar A, Lee DM, Pye SR, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing.* 2013;42(3):352-359.
 208. Vogt S, Decke S, de Las Heras Gala T, et al. Prospective association of vitamin D with frailty status and all-cause mortality in older adults: Results from the KORA-Age Study. *Prev Med (Baltim).* 2015;73:40-46.
 209. Wong YYE, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3821-3828.
 210. Smit E, Crespo CJ, Michael Y, et al. The effect of vitamin D and frailty on mortality among non-institutionalized US older adults. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(9):1024-1028.
 211. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015.
 212. Amrein K, Sourij H, Wagner G, et al. Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care.* 2011;15(2):R104.
 213. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117(4):503-511.
 214. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017-2029.
 215. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard A-S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(3):521-528.
 216. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(4):754-759.
 217. Kinlay S, Ganz P. Relation between endothelial dysfunction and the acute coronary syndrome: implications for therapy. *Am J Cardiol.* 2000;86(8B):10J-13J; discussion 13J-14J.
 218. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res.* 2011;50(4):303-312.
 219. Rahman A, Hershey S, Ahmed S, Nibbelink K, Simpson RU. Heart extracellular matrix gene expression profile in the vitamin D receptor knockout mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):416-419.
 220. Meems LMG, van der Harst P, van Gilst WH, de Boer RA. Vitamin D biology in heart failure: molecular

- mechanisms and systematic review. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):29-41.
221. Pilz S, Tomaschitz A, März W, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(5):575-584.
222. Nadir MA, Szejewski BR, Witham MD. Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther*. 2010;28(4):e5-12.
223. Autier P, Gandini S. Vitamin D Supplementation and Total Mortality_{title}A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials_{title}. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1730.
224. Correia LCL, Sodré F, Garcia G, et al. Relation of Severe Deficiency of Vitamin D to Cardiovascular Mortality During Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 1975;111(3):324-327.
225. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-1882.
226. Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, et al. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2016;5(5):434-440.
227. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2014;114(2):379-393.
228. Holick MF. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr*. 1990;120 Suppl 11:1464-1469.
229. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev*. 1989;10(3):294-307.
230. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360(21):2165-2175.
231. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.
232. Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RA. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr*. 2010;10(1):57.
233. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(6):675-681.
234. TIMI Study Group. TIMI Definitions for Commonly Used Terms in Clinical Trials

ANEXOS

12. ANEXOS

ANEXO I

Fecha Ingreso:

PACIENTE (iniciales):

FECHA NACIMIENTO:

EDAD:

<u>CONSTANTES</u>			
<input type="checkbox"/>			
Peso (kg):	Talla (m):	TAS/TAD:	Fc:
<u>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</u>			
<input type="checkbox"/>			
Tabaquismo	Hipertensión arterial		
Dislipemia	Diabetes Mellitus		
<u>ANTECEDENTES DE INTERÉS</u>			
<input type="checkbox"/>			
Insuficiencia cardiaca previa	Arteriopatía extracardíaca		
ICP previa	Prótesis valvular		
SCA previo	Enfermedad cerebrovascular		
CABG previa	Insuficiencia renal previa		
Fibrilación auricular	Demencia		
<u>TRATAMIENTO PREVIO</u>			
<input type="checkbox"/>			
AAS	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
AVK	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
IECA	ARAI		
BB	Estatina		
Antialdosterónico	Diurético asa	Tiazidas	
ACA	Digoxina		
Antidepresivos			
<u>PROCESO ACTUAL</u>			
<input type="checkbox"/>			
SCACEST	SCASEST		
ICP aguda	Killip		
<u>EVENTOS O COMPLICACIONES</u>			
<input type="checkbox"/>			
Muerte hospitalaria	FEVI (%)		
Ictus hospitalario	Reinfarto hospitalario		
Fecha alta	Sangrado		

GRACE ACS



<http://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-and-mortality-calculator/>

Edad	
Fc	
TAS	
Creatinina	
PCR al ingreso	
Desviación ST en ECG	
Movilización de enzimas	
Killip al ingreso	
Puntuación:	
Probabilidad de muerte a los 6 meses: %	

CRUSADE



<http://www.crusadebleedingscore.org/>

Hematocrito basal (%)	
Enfermedad previa vascular (EAP o AVC)	
FG por Cockcroft-Gault (ml/min)	
DM	
Fc al ingreso (lpm)	
Signos de IC al ingreso	
TAS al ingreso	
Sexo	
Puntuación:	
Riesgo intrahospitalario de sangrado mayor: %	

Índice Comorbilidad de Charlson (CCI)



<http://www.samiuc.es/index.php/calculadores-medicos/calculadores-de-evaluadores-pronosticos/indice-de-comorbilidad-de-charlson-cci.html>

- IAM
- ICC
- Enf vascular periférica
- Enf cerebrovascular
- Demencia
- EPOC
- Patología tejido conectivo
- Enf ulcerosa
- Patología hepática ligera
- Patología hepática moderada o severa
- DM
- DM con lesión orgánica
- Hemiplejía

<ul style="list-style-type: none"> - Patología renal (moderada o grave) - Neoplasias - Leucemias - Linfomas malignos - Metástasis sólida - SIDA
Puntuación:
Supervivencia estimada a los 10 años: %

Escala SHARE-FI	
<input type="checkbox"/>	
Descargar en: https://sites.google.com/a/tcd.ie/share-frailty-instrument-calculators/translated-calculators	
1. <u>Sentirse exhausto</u> : En el último mes, ¿ha sentido que no tenía suficiente energía para hacer las cosas que quería hacer?	Sí / No
2. <u>Pérdida de apetito</u> : a) Ha disminuido o estoy comiendo menos b) No ha disminuido, estoy comiendo más o menos lo mismo c) Ha aumentado o estoy comiendo más	A, B o C
3. <u>Fuerza muscular de prensión manual</u> : Dos medidas consecutivas en cada mano, seleccionándose la mayor de las cuatro	MD: ___ / ___ MI: ___ / ___
4. <u>Dificultades funcionales</u> : A causa de problemas físicos o de salud (excluyendo dificultades que crea que puedan durar menos de tres meses)... a) Le resulta difícil caminar 100 metros? b) Le resulta difícil subir un tramo de escalera sin descansar? Positivo si hubo alguna de las respuestas afirmativa	Sí / No Sí / No Sí / No
5. <u>Actividad física</u> : ¿Con qué frecuencia lleva a cabo ejercicios físicos que requieran un nivel de actividad moderado, como la jardinería, limpiar el coche o dar un paseo? a) Más de una vez a la semana b) Una vez a la semana c) De una a tres veces al mes d) Casi nunca o nunca	A, B, C o D
Puntuación: ➔ No frágil / Frágil	

ANEXO II

<u>DATOS ANALÍTICOS</u>	
<u>Hemograma (analítica primera) → CÓDIGO</u>	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Leucocitos	
Plaquetas	
<u>Bioquímica (analítica primera) → CÓDIGO</u>	
Urea	
Crea	
TnT- hs	
CPK-T	
PCR	
Nt-ProBNP	
MDRD4	
<u>Analítica Reglada → CÓDIGO</u>	
HbA1c	
25-OH-VITD	
TSH	
ProBNP	
<u>Perfil Lipídico:</u>	
Colesterol total	
LDLc	

ANEXO III

<u>SEGUIMIENTO 12 MESES</u>	
Mortalidad postalta	<input type="checkbox"/>
Reingreso	<input type="checkbox"/>
Reinfarto	<input type="checkbox"/>
AVC	<input type="checkbox"/>
Sangrado	<input type="checkbox"/>

ANEXO IV

Definición de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Valores
Edad	Edad de los individuos expresadas en años \geq 70 años	Cuantitativa continua	-
Sexo	Masculino/Femenino	Cualitativa nominal dicotómica	1=Masculino 2=Femenino
Tensión arterial	Tensión arterial al ingreso	Cualitativa continua	-
Frecuencia cardiaca	Frecuencia cardiaca al ingreso	Cuantitativa discreta	-
Tabaquismo	Consumo activo de tabaco al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Hipertensión arterial	Diagnóstico previo de Hipertensión arterial	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Dislipemia	Diagnóstico previo de Dislipemia	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
DM	Diagnóstico previo de Diabetes	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
AVC previo	Diagnóstico previo de Accidentes Vasculocerebral	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Insuficiencia cardiaca congestiva	Diagnóstico previo de Insuficiencia Cardiaca Congestiva	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
ICP previa	Realización de angioplastia coronaria percutánea previa al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Arteriopatía extracardiaca	Diagnóstico previo de Arteriopatía periférica	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No

			1 = Sí
Insuficiencia Renal	Diagnóstico previo al ingreso de insuficiencia renal crónica con filtrado glomerular <80ml/min	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Prótesis valvular	Portador de prótesis valvular previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
SCA previo	Síndrome Coronario Agudo previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
CABG previa	Cirugía de derivación coronaria previa al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
FA	Antecedentes de fibrilación auricular previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Demencia	Presencia de demencia previa al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Aspirina	Toma de aspirina previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Clopidogrel	Toma de clopidogrel previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Prasugrel	Toma de prasugrel previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Ticagrelor	Toma de ticagrelor previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Antivitamina K	Toma de antivitamina K previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Dabigatrán	Toma de dabigatrán previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Apixabán	Toma de apixabán previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí

Rivaroxabán	Toma de rivaroxabán previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
IECAs	Toma de inhibidores de la enzima convertidora del angiotensinógeno previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
ARAI	Toma de antagonistas de los receptores de angiotensina II previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Estatinas	Toma de estatinas previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Betabloqueantes	Toma de betabloqueantes previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Antagonistas del calcio	Toma de antagonistas del calcio previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Digoxina	Toma de digoxina previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Diuréticos de asa	Toma de diuréticos de asa previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Tiazidas	Toma de tiazidas previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Antialdosterónicos	Toma de antialdosterónicos previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Antidepresivos	Toma de antidepresivos previo al ingreso	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
SCACEST	Presencia o no de Síndrome Coronario Agudo con elevación del ST	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
SCASEST	Presencia o no de	Cualitativa nominal	0 = No

	Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST	dicotómica	1 = Sí
ICP aguda	Realización de intervencionismo coronario agudo	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Killip inicial	Clasificación de Killip-Kimbal al ingreso hospitalario (I : infarto no complicado; II: Insuficiencia cardiaca moderada; III: Edema agudo de pulmón; IV: Shock cardiogénico.	Cualitativa ordinal	I = 1 II = 2 III = 3 IV = 4
FEVI (%)	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el ingreso en %	Cuantitativa discreta	0-100%
Accidente vasculocerebral	Presencia de un accidente vasculocerebral durante la hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Reinfarto hospitalario	Presencia de un reinfarto durante la hospitalización	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Muerte hospitalaria	Muerte durante la estancia hospitalaria del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Sangrado	Sangrado grave durante la estancia hospitalaria	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Hemoglobina	Niveles de hemoglobina al ingreso	Cuantitativa continua	-
Hematocrito	Nivel de hematocrito en % al ingreso	Cuantitativa continua	-
Leucocitos	Número de leucocitos al ingreso	Cuantitativa discreta	-
Plaquetas	Número de plaquetas al ingreso	Cuantitativa discreta	-
Urea	Cifras de urea al ingreso	Cuantitativa	-

		continua	
Creatinina	Cifras de creatinina al ingreso	Cuantitativa continua	-
CPK total	Cifras de CPK total al ingreso	Cuantitativa continua	-
MDRD4	Filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD4 al ingreso	Cuantitativa continua	ml/min 1,73m ²
Troponina hs	Cifras de Troponina ultrasensible al ingreso	Cuantitativa continua	-
PCR	Cifras de Proteína C Reactiva al ingreso	Cuantitativa continua	-
NT-pro-BNP	Cifras de propéptido atrial natriurético al ingreso	Cuantitativa continua	-
HbA1c	Niveles de hemoglobina glicada al ingreso	Cuantitativa continua	-
TSH	Niveles de TSH al ingreso	Cuantitativa continua	-
Colesterol total	Niveles de colesterol total al ingreso	Cuantitativa continua	-
Colesterol LDL	Niveles de colesterol LDL al ingreso	Cuantitativa continua	-
Prealbúmina	Cifras de prealbúmina al ingreso	Cuantitativa continua	-
25-OH-VITD	Niveles de 25-dihidroxitamina D al ingreso	Cuantitativa continua	-
Reinfarto	Episodio de Reinfarto durante el año de seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Ictus	Episodio de accidente vasculocerebral durante el año de seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí
Sangrado	Sangrado grave durante el año de seguimiento	Cualitativa nominal dicotómica	0 = No 1 = Sí

Mortalidad	Muerte por cualquier causa desde el alta hospitalaria hasta el año de seguimiento	Cuantitativa continua	0 = No 1 = Sí
Reingreso	Reingreso hospitalario durante el año de seguimiento	Cuantitativa continua	0 = No 1 = Sí
Escala GRACE	Score de riesgo isquémico	Cuantitativa continua	-
Escala CRUSADE	Score de riesgo hemorrágico	Cuantitativa continua	-
Escala CHARLSON	Score de morbilidad del paciente	Cuantitativa continua	-
Índice SHARE-FI	Score de fragilidad	Cualitativa discreta	NO FRÁGIL = 1 PREFRÁGIL = 2 FRÁGIL = 3

ApoA1: Apolipoproteína A1; **ApoB100:** Apolipoproteína B100; **ARAI:** Antagonistas de receptores de la angiotensina II; **AVC:** Accidente vasculocerebral; **BAV:** Bloqueo auriculoventricular; **BCRIHH:** Bloqueo completo de rama izquierda del Haz de His; **CPK:** Creatin-fosfo-quinasa; **CPK-MB:** Creatin-fosfo-quinasa fracción MB; **DM:** Diabetes Mellitus; **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; **FA:** Fibrilación Auricular; **FEVI:** Fracción eyección ventrículo izquierdo; **FV:** Fibrilación Ventricular; **GOT:** Transaminasas glutámico oxalacética; **GPT:** Transaminasas glutámico pirúvica; **Hb1Ac:** Hemoglobina glicada; **HDL:** Lipoproteína de alta densidad; **ICP:** Intervencionismo coronario percutáneo; **IECAS:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno; **LDH:** Lactato deshidrogenasa; **LDL:** Lipoproteína de baja densidad; **MP:** Marcapasos; **RBP:** Proteína transportadora de retinol; **SAHS:** Síndrome apnea-hipopnea del sueño; **SCA:** Síndrome Coronario Agudo; **SCACEST:** Síndrome Coronario Agudo con elevación de ST; **SCASEST:** Síndrome Coronario Agudo sin elevación de ST; **TnT_{hs}:** Troponina T ultrasensible; **TSH:** Hormona estimulante del tiroides; **TV:** Taquicardia Ventricular; **VLDL:** Lipoproteína de muy baja densidad; **VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva

Definición de escalas:

La **escala de riesgo GRACE** utiliza ocho variables predictoras de muerte o el evento combinado de muerte e infarto de miocardio, ambos intrahospitalarios y a los 6 meses: edad, frecuencia cardiaca y tensión sistólica al ingreso, clase Killip-Kimball, concentración inicial de creatinina sérica, parada cardiaca al ingreso, desviación del segmento ST y elevación de biomarcadores cardiacos. Un escala GRACE superior a 140 puntos localiza a los pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de una revascularización temprana²³⁰.

La **escala de riesgo hemorrágico CRUSADE** identifica ocho variables predictoras de sangrado mayor (hemorragia intracraneal, sangrado retroperitoneal, caída del

hematocrito igual o superior a un 12%, o necesidad de transfusión de concentrado de hemáties) durante la hospitalización: hematocrito al ingreso por debajo del 36%, aclaramiento de creatinina, frecuencia cardiaca, sexo femenino, signos de fallo cardiaco al ingreso, presión sistólica por debajo o igual a 110mmHg o mayor o igual a 180mmHg, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus. Una puntuación CRUSADE de 20 o menos predice un riesgo de sangrado severo intrahospitalario bajo (3.1%), mientras que una puntuación sobre 50 predice un riesgo de sangrado severo intrahospitalario alto (19.5%)²²⁵.

El impacto de las enfermedades concomitantes fue cuantificado con el **índice de comorbilidades Charlson** el cuál está basado en la asignación de las comorbilidades observadas en un paciente en varias categorías. Acorde a esas categorías, se asigna una puntuación ponderada a cada comorbilidad sobre la base del riesgo relativo de mortalidad al año²³¹.

El **índice de fragilidad SHARE-FI** es un cuestionario estandarizado sobre la autopercepción de fatiga, apetito, pérdida de energía o cansancio, actividad física y fuerza de prensión manual (*handgrip*). Las variables de SHARE-FI fueron las siguientes: la fatiga autopercebida fue identificada como una respuesta positiva a “en el último mes, ¿ha tenido menos fuerza para hacer lo que quería hacer?”; la disminución del apetito “¿ha comido menos, igual o más de lo habitual?; la pérdida de energía o cansancio fue identificada como una respuesta positiva a “debido a sus problemas de salud, en los últimos 3 meses, ¿tiene alguna limitación para caminar 100 metros o subir un piso de escaleras sin descansar?; y la actividad física fue una variable ordinal respondiendo a la pregunta “¿con qué frecuencia realiza actividades que requieren un nivel moderado de energía como lavar el coche o dar un paseo?”. La fuerza de prensión manual se midió mediante un dinamómetro manual. El índice SHARE-FI está validado para la población europea. Acorde a los resultados del índice SHARE-FI un paciente puede ser clasificado como NO-FRÁGIL, PREFRÁGIL o FRÁGIL.^{232,233}

Definición de eventos:

1. El **SCA con elevación del segmento ST (SCACEST)**¹⁸⁸ se definió como la presencia de elevación de biomarcadores cardiacos por encima del percentil 99 junto con dolor torácico típico de más de 20 minutos de duración y cambios electrocardiográficos con supradesnivelación del segmento ST >0.1mV en 2 o más

derivaciones contiguas durante más de 30 minutos o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.

2. El **SCA sin elevación del segmento ST tipo IAM no Q (SCASEST tipo IAM no Q)**¹⁸⁸ se definió como la presencia de elevación de biomarcadores cardíacos por encima del percentil 99 junto con la presencia de dolor torácico típico con o sin cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia no consistente en supradesnivelación del ST >0.1mV en 2 o más derivaciones contiguas durante más de 30 minutos o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.

3. El **SCA sin elevación del segmento ST tipo angina inestable (SCASEST tipo angina inestable)**¹⁸⁸ se definió como la ausencia de elevación de biomarcadores cardíacos junto con la presencia de dolor torácico típico con o sin cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia no consistente en supradesnivelación del ST >0.1mV en 2 o más derivaciones contiguas durante más de 30 minutos o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición.

4. La **mortalidad por cualquier causa** se definió como fallecimiento por cualquier causa durante el ingreso hospitalario motivado por SCA o durante el primer año de seguimiento.

5. **Ictus**²³⁴ se definió como la aparición de un déficit neurológico focal o global de origen isquémico o hemorrágico, que dura más de 24 horas o conduce a la muerte del paciente corroborado mediante técnicas de imagen como la tomografía computerizada o resonancia nuclear magnética de cráneo.

6. La definición de **hemorragia** incluye: hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, caída del hematocrito >12% o necesidad de transfusión sanguínea

7. El **reinfarto**²³⁴ podría ocurrir en el ingreso o en la re-hospitalización y se diagnostica si se cumple los siguientes criterios:

- Pacientes con biomarcadores no elevados o normales tras más de 12 horas después del último episodio de isquemia que cumplan el 1 y 2 ó 3 ó 4 criterio:
 1. Pico de troponinas significativo ($>2x$ límite superior de la normalidad)
 2. Al menos uno de los siguientes: Angina típica en reposo de más de 10 minutos de duración o cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia (elevación del ST $>0,1mV$ o depresión del ST $>0.05 mV$ o nueva inversión de ondas T)
 3. Aparición de ondas Q en más de 2 derivaciones contiguas o disminución de R en V1-V3 sugestivo de infarto posterior
 4. Criterios de infarto agudo de miocardio (elevación del ST $> 0,1mV$ en 2 o más derivaciones contiguas o clínica compatible con isquemia miocárdica o elevación de marcadores de daño miocárdico en las 24 horas del inicio de la clínica isquémica o nuevas ondas Q en el electrocardiograma distintos del momento de aparición)

- Marcadores elevados: Se deben cumplir los 2 criterios:
 1. Reelevación de marcadores $> 50\%$ respecto a la última determinación que se encontraban en descenso ante la sospecha clínica de un nuevo infarto
 2. Al menos uno de los siguientes criterios: Angina o equivalente anginoso de > 10 min o cambios eléctricos sugestivos de isquemia

- Biomarcadores normales pero hace menos de 12 horas del episodio de isquemia. Deben cumplirse los 2 criterios:
 1. Elevación del ST $> 0,1mV$
 2. Angina de reposo de > 20 min

- En las 48 horas post-intervencionismo coronario percutáneo:
 1. Biomarcadores no elevados tras 12 horas del episodio de angina o que han disminuido a niveles normales: CPK-MB o troponinas a las 4 horas postICP $> 3LSN$ y aparición de ondas Q en más de 2 derivaciones contiguas o disminución de R en V1-V3 sugestivos de infarto posterior o criterios de IAM

2. Biomarcadores elevados previos a la ICP: documentación que la CPK-MB o troponinas estaban en descenso y aumento de CPK-MB o troponinas a las 4 horas postICP > 3LSN y un incremento > 50% respecto al valor previo
 3. Biomarcadores no elevados pero hace menos de 12 horas del último episodio de angina: Elevación del ST > 0,1mV y angina de reposo de > 20 min y evidencia angiográfica de oclusión de un vaso.
8. El **endpoint combinado intrahospitalario** estaba compuesto por ictus, reinfarto y mortalidad. El **endpoint combinado extrahospitalario** al año estaba compuesto por ictus, reinfarto y mortalidad. Se definió ictus y reinfarto según los criterios del grupo TIMI²³⁴. Dicho endpoints combinados se utilizaron como variable para evaluar la correlación de los niveles plasmáticos de vitamina D con el pronóstico intrahospitalario y al año de los pacientes ancianos ingresados por síndrome coronario agudo. Los endpoints fueron obtenidos mediante revisión de la base de datos hospitalaria.
- Definición operativa: Endpoint combinado intrahospitalario (Σ Ictus, Reinfarto, Mortalidad) Cualitativa dicotómica (0=No; 1=Sí).
 - Definición operativa: Endpoint combinado extrahospitalario al año (Σ Ictus, Reinfarto, Mortalidad y Reingreso hospitalario) Cualitativa dicotómica (0=No; 1=Sí).

ANEXO V



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. 2346

23 de febrero de 2016

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI del Hospital Universitario Virgen Macarena en su reunión del día 27/05/2014, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Fragilidad y marcadores pronósticos en mayores de 70 años con síndrome coronario agudo. Estudio FRAILTY

Código Promotor: Código Interno: 2346

Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Alejandro Recio Mayoral
(Cardiología) Hospital Universitario Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 23 de febrero de 2016

Fdo:

NOMBRE
SANCHEZ
MARGALET
VICTORMANUEL -
NIF 28691159Q

Firmado digitalmente
por NOMBRE SANCHEZ
MARGALET VICTOR
MANUEL - NIF
28691159Q
Fecha: 2016.02.23
15:44:59 +01'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Hospital Universitario Virgen Macarena

Página 1 de 1

Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta Sevilla 41071 Sevilla España

Tel. 955 00 80 74 Fax. 955 00 80 15 Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

ANEXO VI

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: FRAGILIDAD Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN MAYORES DE 70 AÑOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Investigador principal: ALEJANDRO RECIO MAYORAL

Centro HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Fuente de financiación/promotor: SERVICIO DE CARDIOLOGÍA, UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE CARDIOLOGÍA, ÁREA DEL CORAZÓN, HUV MACARENA

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

¿EN QUÉ CONSISTE ESTE ESTUDIO?

El estudio se ha diseñado desde el Servicio de Cardiología para estudiar una serie de parámetros de su estado de salud y su relación con la evolución del infarto de miocardio y de la angina de pecho en pacientes mayores de 70 años. En concreto, se pretende evaluar si su estado general de salud, en un concepto que se ha denominado "Fragilidad" guarda relación con las complicaciones después de un infarto. Esta definición de "Fragilidad" está basada en un cuestionario y en la medida de la fuerza muscular de la mano.

Las preguntas pertinentes para el cuestionario son sobre su capacidad para hacer ejercicio, sensación de cansancio y apetito en las últimas semanas.

La medida de fuerza muscular se realiza con un aparato llamado dinamómetro y lo único que tendría que hacer usted sería apretar con su máxima fuerza el aparato para que se midiera de forma objetiva su capacidad de agarre.

Cualquier nueva información referente a los datos utilizados en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada.

BENEFICIOS ESPERADOS E INCONVENIENTES

Es de esperar que con las conclusiones derivadas de este trabajo sea posible caracterizar esta enfermedad en pacientes mayores de 70 años, siendo capaces de identificar los pacientes que presenten mayor riesgo y actuando en consecuencia.

No se prevé la realización de más pruebas complementarias o seguimientos de los que se hacen de rutina. En todo caso, podría recibir alguna llamada de teléfono para conocer su estado de salud.

Para los pacientes que se presenten a este estudio no existe un beneficio directo en su atención o en su tratamiento. El beneficio es indirecto por ganar más conocimiento sobre la evolución de las personas mayores después de un problema agudo en las coronarias.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizará el Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Debe usted saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de todos los datos que se recojan para este estudio. Y para ejercer este derecho debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Todos los procedimientos del estudio se llevarán a cabo según lo estipulado en la Ley de investigación biomédica 14/2007.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

El estudio no cuenta con una financiación externa. El personal que participa en el estudio no percibirá beneficios económicos por incluirle en el estudio. Su participación no le aportará tampoco beneficios económicos.

Se promoverá la difusión de los resultados obtenidos, mediante presentación en reuniones científicas y publicaciones especializadas. En todo momento se garantiza que los datos proporcionados son anónimos.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con el investigador principal del estudio: Alejandro Recio Mayoral en el teléfono 600 162 400

Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

ANEXO VII

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: FRAGILIDAD Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN MAYORES DE 70 AÑOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Investigador principal: ALEJANDRO RECIO MAYORAL

Centro HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Fuente de financiación/promotor: SERVICIO DE CARDIOLOGÍA, UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE CARDIOLOGÍA, ÁREA DEL CORAZÓN, HUV MACARENA

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

¿EN QUÉ CONSISTE ESTE ESTUDIO?

El estudio se ha diseñado desde el Servicio de Cardiología para estudiar una serie de parámetros de su estado de salud y su relación con la evolución del infarto de miocardio y de la angina de pecho en pacientes mayores de 70 años. En concreto, se pretende evaluar si su estado general de salud, en un concepto que se ha denominado "Fragilidad" guarda relación con las complicaciones después de un infarto. Esta definición de "Fragilidad" está basada en un cuestionario y en la medida de la fuerza muscular de la mano.

Las preguntas pertinentes para el cuestionario son sobre su capacidad para hacer ejercicio, sensación de cansancio y apetito en las últimas semanas.

La medida de fuerza muscular se realiza con un aparato llamado dinamómetro y lo único que tendría que hacer usted sería apretar con su máxima fuerza el aparato para que se midiera de forma objetiva su capacidad de agarre.

Cualquier nueva información referente a los datos utilizados en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada.

BENEFICIOS ESPERADOS E INCONVENIENTES

Es de esperar que con las conclusiones derivadas de este trabajo sea posible caracterizar esta enfermedad en pacientes mayores de 70 años, siendo capaces de identificar los pacientes que presenten mayor riesgo y actuando en consecuencia.

No se prevé la realización de más pruebas complementarias o seguimientos de los que se hacen de rutina. En todo caso, podría recibir alguna llamada de teléfono para conocer su estado de salud.

Para los pacientes que se presenten a este estudio no existe un beneficio directo en su atención o en su tratamiento. El beneficio es indirecto por ganar más conocimiento sobre la evolución de las personas mayores después de un problema agudo en las coronarias.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizará el Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Debe usted saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de todos los datos que se recojan para este estudio. Y para ejercer este derecho debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Todos los procedimientos del estudio se llevarán a cabo según lo estipulado en la Ley de investigación biomédica 14/2007.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

El estudio no cuenta con una financiación externa. El personal que participa en el estudio no percibirá beneficios económicos por incluirle en el estudio. Su participación no le aportará tampoco beneficios económicos.

Se promoverá la difusión de los resultados obtenidos, mediante presentación en reuniones científicas y publicaciones especializadas. En todo momento se garantiza que los datos proporcionados son anónimos.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con el investigador principal del estudio: Alejandro Recio Mayoral en el teléfono 600 162 400

Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio: FRAGILIDAD Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN MAYORES DE 70 AÑOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Promotor: SERVICIO DE CARDIOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA, UNIDAD GESTION CLÍNICA ÁREA DEL CORAZÓN DE SEVILLA

Yo (nombre y apellidos participante).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Estoy de acuerdo en que mis muestras sean utilizadas junto con los datos clínicos y analíticos de mi enfermedad SOLO PARA ESTE PROYECTO: SI NO

Estoy de acuerdo en que mis muestras sean utilizadas junto con los datos clínicos y analíticos de mi enfermedad PARA SER ALMACENADAS COMO COLECCIÓN:

SI NO

Finalidad de la colección:

Nº registro de la colección:

Titular de la colección:

Indique si tiene alguna restricción concreta para el uso de las muestras donadas:

NO SI

¿Cuál?.....

¿Querría usted recibir información derivada de los datos del estudio que pudiera ser relevante para su salud o la de sus familiares? SI NO

Teléfono:.....Correo electrónico:.....

FECHA : FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA : FIRMA DEL INVESTIGADOR

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio: FRAGILIDAD Y MARCADORES PRONÓSTICOS EN MAYORES DE 70 AÑOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Promotor: SERVICIO DE CARDIOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA, UNIDAD GESTION CLÍNICA ÁREA DEL CORAZÓN DE SEVILLA

Yo (nombre y apellidos participante).....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Estoy de acuerdo en que mis muestras sean utilizadas junto con los datos clínicos y analíticos de mi enfermedad SOLO PARA ESTE PROYECTO: SI NO -

Estoy de acuerdo en que mis muestras sean utilizadas junto con los datos clínicos y analíticos de mi enfermedad PARA SER ALMACENADAS COMO COLECCIÓN:

SI NO

Finalidad de la colección:
Nº registro de la colección:

Titular de la colección:

Indique si tiene alguna restricción concreta para el uso de las muestras donadas:

NO SI

¿Cuál?.....

¿Querría usted recibir información derivada de los datos del estudio que pudiera ser relevante para su salud o la de sus familiares? SI NO

Teléfono:.....Correo electrónico:.....

FECHA : FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA : FIRMA DEL INVESTIGADOR

ANEXO VIII

PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

1.- Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction.

Alonso Salinas GL, Sanmartin M, Pascual Izco M, Rincon LM, Pastor Pueyo P, Marco Del Castillo A, García Guerrero A, Caravaca Pérez P, Recio-Mayoral A, Camino A, Jimenez-Mena M, Zamorano JL. Clin Cardiol. 2017 Oct; 40 (10): 925-931

BACKGROUND:

Acute coronary syndrome (ACS) patients are increasingly older. Conventional prognostic scales include chronological age but do not consider vulnerability. In elderly patients, a frail phenotype represents a better reflection of biological age.

HYPOTHESIS:

This study aims to determine the prevalence of frailty and its influence on patients age ≥ 75 years with ACS.

METHODS:

Patients age ≥ 75 years admitted due to type 1 myocardial infarction were included in 2 tertiary hospitals, and clinical data were collected prospectively. Frailty was defined at admission using the previously validated Survey of Health Ageing and Retirement in Europe Frailty Index (SHARE-FI) tool. The primary endpoint was the combination of death or nonfatal myocardial reinfarction during a follow-up of 6 months. Major bleeding (hemoglobin decrease ≥ 3 g/dL or transfusion needed) and readmission rates were also explored.

RESULTS:

A total of 234 consecutive patients were included. Frail patients (40.2%) had a higher-risk profile, based on higher age and comorbidities. On multivariate analysis, frailty was an independent predictor of the combination of death or nonfatal myocardial reinfarction (adjusted hazard ratio [aHR]: 2.54, 95% confidence interval [CI]: 1.12-5.79), an independent predictor of the combination of death, nonfatal myocardial reinfarction, or major bleeding (aHR: 2.14, 95% CI: 1.13-4.04), and an independent predictor of readmission (aHR: 1.80, 95% CI: 1.00-3.22).

CONCLUSIONS:

Frailty phenotype at admission is common among elderly patients with ACS and is an independent predictor for severe adverse events. It should be considered in future risk-stratification models

Frailty is an independent prognostic marker in elderly patients with myocardial infarction

Gonzalo Luis Alonso Salinas¹ | Marcelo Sanmartin¹ | Marina Pascual Izco¹ |
 Luis Miguel Rincon¹ | Pablo Pastor Pueyo¹ | Alvaro Marco del Castillo¹ |
 Alberto Garcia Guerrero² | Pedro Caravaca Perez² | Alejandro Recio-Mayoral² |
 Asuncion Camino¹ | Manuel Jimenez-Mena¹ | José Luis Zamorano¹

¹Cardiology Department, Hospital Ramón y Cajal, University of Alcalá, Madrid, Spain

²Cardiology Department, Hospital Virgen Macarena, Seville, Spain

Correspondence

Marcelo Sanmartín-Fernández, MD, PhD,
 Cardiology Department, Hospital Ramon y Cajal, Carretera de Colmenar Viejo, km 9100,
 28034 Madrid, Spain
 Email:msanfer@me.com

Funding information

Funding for this study was received from Ministerio de Economía y Competitividad, Fondo de Investigación en Salud–Instituto de Salud Carlos III program ref.: PI13/01973.

Background: Acute coronary syndrome (ACS) patients are increasingly older. Conventional prognostic scales include chronological age but do not consider vulnerability. In elderly patients, a frail phenotype represents a better reflection of biological age.

Hypothesis: This study aims to determine the prevalence of frailty and its influence on patients age ≥ 75 years with ACS.

Methods: Patients age ≥ 75 years admitted due to type 1 myocardial infarction were included in 2 tertiary hospitals, and clinical data were collected prospectively. Frailty was defined at admission using the previously validated Survey of Health Ageing and Retirement in Europe Frailty Index (SHARE-FI) tool. The primary endpoint was the combination of death or nonfatal myocardial reinfarction during a follow-up of 6 months. Major bleeding (hemoglobin decrease ≥ 3 g/dL or transfusion needed) and readmission rates were also explored.

Results: A total of 234 consecutive patients were included. Frail patients (40.2%) had a higher-risk profile, based on higher age and comorbidities. On multivariate analysis, frailty was an independent predictor of the combination of death or nonfatal myocardial reinfarction (adjusted hazard ratio [aHR]: 2.54, 95% confidence interval [CI]: 1.12–5.79), an independent predictor of the combination of death, nonfatal myocardial reinfarction, or major bleeding (aHR: 2.14, 95% CI: 1.13–4.04), and an independent predictor of readmission (aHR: 1.80, 95% CI: 1.00–3.22).

Conclusions: Frailty phenotype at admission is common among elderly patients with ACS and is an independent predictor for severe adverse events. It should be considered in future risk-stratification models.

KEYWORDS

Acute Coronary Syndrome, Frailty, Acute Myocardial Infarction, Prognosis, Aging

1 | INTRODUCTION

A recent analysis based on previous registries and official population statistics estimates a significant increase in the incidence of acute coronary syndrome (ACS) over the next 35 to 40 years, parallel to population aging. Thus, from 2016 to 2049, ACS incidence is expected to increase between 69% and 116% in the elderly population.¹

It is known that age itself is a prognostic factor for adverse events in ACS patients, but it also predicts an inappropriate treatment, not based on available evidence. Furthermore, the patient group age ≥ 75 years constitutes a minor role in published ACS studies.^{2–4}

Aging confers increased morbidity, hospital admissions, falls, institutionalization, and dependence due to a lower resistance to stressors and less functional reserve. This decrease in resilience is

known as frailty.⁵ Frailty is also associated with loss of muscle mass, functional decline, neuroendocrine system dysregulation, or immune suppression. This embodies a different environment, one in which medical acts should be individualized.

The aim of this study is to clarify the role of frailty in the ACS process. Our main goals were (1) to determine the prevalence of frailty at admission and (2) to evaluate the impact of frailty on mortality and reinfarction in patients age ≥ 75 years with type 1 myocardial infarction (MI).

2 | METHODS

This prospective, observational study was conducted in 2 tertiary hospitals in Spain. Both institutional review boards approved the study protocol. Recruitment began in October 2013 and concluded in November 2015.

Patients included were those age ≥ 75 years admitted to the cardiology department due to an acute MI of type 1 (according to the Universal Definition of Myocardial Infarction⁶) and who agreed to participate through informed consent. Type 1 MI is defined as a spontaneous MI related to ischemia due to a primary coronary event, such as plaque erosion and/or rupture, fissuring, or dissection.⁶ In our study, patients with type 1 MI were identified by clinical presentation and by discarding other causes that could be responsible for myocardial damage, such those with an increasing in oxygen demand (eg, atrial fibrillation).

Patients who presented in cardiogenic shock, with severe cognitive impairment, with severe dependence measured as an E in the Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL), or had a life expectancy < 1 year due to oncological disease were excluded. All patients were followed until hospital discharge and 6 months after the event. The attending physician was unaware of the results of frailty assessment throughout the admission phase and follow-up, so therapeutic strategy was not influenced by our study.

Frailty was assessed in the first 48 hours of admission by an experienced professional using the Survey of Health Ageing and Retirement in Europe Frailty Index (SHARE-FI) questionnaire, which is validated for the European population.⁷

The SHARE-FI index is based on Fried criteria,⁵ collected in a standardized questionnaire addressing exhaustion, appetite, ambulation, resistance, physical activity, and handgrip strength measurement. Some of these symptoms may reflect angina or heart failure (HF) due to the coronary disease, so questions were literally defined and inquire about physical state over the last month, or over the last 3 months in the case of walking difficulties. Individual ALD parameters were defined as follows:

- Exhaustion: "In the last month, have you had too little energy to do the things you wanted to do?" (yes/no)
- Diminution of appetite: "Have you been eating more or less than usual?" (yes/no)
- Ambulation and resistance: "Because of a health problem, have you had difficulty walking 100 m or climbing 1 flight of stairs without resting in the last 3 months?" (yes/no)

- Physical activity: "How often do you engage in activities that require a moderate level of energy, such as cleaning the car or taking a walk?" (an ordinal variable)
- Handgrip strength measurement: the Smedley Spring Hand Dynamometer (Saehan Corporation, Seoul, South Korea)

The SHARE-FI score results in a continuous variable that allows later classification as frail, pre-frail, and nonfrail. For the purpose of this study, 2 groups were distinguished; frail patients and nonfrail patients (composed by SHARE-FI pre-frail and nonfrail). Frailty was analyzed as a dichotomous variable.

Baseline characteristics were collected at admission, including demographic, anthropometric, and clinical information, as well as prognostic indexes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) 6-month mortality, Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), and Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Event Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines CRUSADE bleeding scores also were collected at admission. Dependency level was assessed by the Katz ADL index and burden of comorbidity by the Charlson Comorbidity Index. All patients were followed during admission and through 6 months through previously scheduled appointments, urgent admissions or telephone contact, collecting the therapeutic strategy and medical treatment employed in each case.

2.1 | Study endpoints

The primary endpoint was to study the relation between frailty at admission and major adverse cardiovascular events at 6 months, expressed by a composite of death or reinfarction. Reinfarction was defined as type 1 according to the Universal Definition of Myocardial Infarction.⁶

Secondary endpoints were to establish the relation between frailty at admission and 6-month all-cause mortality; reinfarction; major bleeding (defined as loss of ≥ 3 g/dL hemoglobin and/or requiring transfusion); a combination of reinfarction, all-cause mortality, and major bleeding; and readmission for any cause.

Major bleeding was defined as equivalent to Bleeding Academic Research Consortium (BARC) category $\geq 3a$. Intracranial, intradural, or intraocular bleeding were also registered.

2.2 | Statistical analysis

Assuming a prevalence of 50% of frail phenotype among our ACS population age ≥ 75 years (40%–62%, according to previous studies),^{8,9} a major adverse event odds ratio (OR) of 2.2 for the frail population¹⁰ and an adverse events rate of 15% for nonfrail population, a total of 217 patients would be required ($\alpha = 0.05$; $\beta = 0.2$; 2-sided contrast).

Statistical differences between groups were assessed using the χ^2 test and Fisher exact test when appropriate for categorical variables, The Student *t* test was used for continuous variables of normal distribution, and the Mann-Whitney *U* test for non-normal distribution.

Statistical analysis was conducted in 2 phases. First, a univariate analysis was performed to stratify patients according to frailty. Subsequently, a multivariate analysis was done using multiple logistic regression, including within the models potential confounders identified in the univariate analysis. A 2-sided $P < 0.05$ was considered significant.

Continuous variables were described as mean \pm SD, and median (interquartile range) for cases with skewed distribution. Categorical variables were exposed as frequencies and percentages. The data were analyzed using SPSS version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

3 | RESULTS

3.1 | Baseline characteristics

A total of 234 consecutive patients were included; of those, 94 (40.2%) were identified as frail, 66 (28.2%) as pre-frail, and 74 (31.6%) as nonfrail patients according to the SHARE-FI index. For the purpose of this study, 2 groups were identified: frail ($n = 94$; 40.2%) and nonfrail ($n = 140$; 59.8%).

Table 1 shows baseline data of the included patients. There were important baseline differences among the studied groups. The frail population was older and more often female, with higher rates of diabetes mellitus (DM), especially insulin-dependent DM, and with more frequent comorbidities and dependency status. In addition, frail patients had higher rates of previous MI and prior HF. Table 2 shows risk estimation at admission, in-hospital clinical data, and the therapeutic strategy taken. Overall, frail patients, despite having a higher risk profile, were less frequently managed with an invasive strategy and more frequently discharged without complete revascularization. In-hospital stay was longer in the frail group.

Table 2 also shows the treatment strategy at discharge. Frail patients less frequently received dual antiplatelet therapy or statins and were more frequently treated with loop diuretics than were nonfrail patients.

3.2 | Impact of frail phenotype on follow-up

Frail patients had a higher rate of adverse outcomes during the follow-up. In univariate analysis, the primary endpoint (combined mortality or reinfarction) was significantly higher in the frail group (23 [28.0%] vs 12 [8.8%]; $P = 0.0001$). Secondary endpoints, except major bleeding, showed a significant association with frailty in univariate analysis (Figure 1).

Multivariate analysis of the endpoints is shown in Table 3. After adjustment for age, DM, previous MI, and GRACE score as a continuous variable at admission, frailty was an independent prognostic marker for the composite of death or reinfarction (adjusted hazard ratio: 2.54, 95% confidence interval: 1.12-5.79). The impact of frailty on the combination of mortality, reinfarction, or major bleeding was also adjusted. Frailty was also independent from age, GRACE score, previous HF, and the presence of peripheral arterial disease for the composite of death, reinfarction, or major bleeding. Frailty was also an independent marker of readmission in 6 months.

TABLE 1 Baseline characteristics

	Nonfrail, n = 140	Frail, n = 94	P Value
Age, y	81.6 \pm 4.2	84.4 \pm 5.8	0.0001
Female sex	45 (32.1)	50 (53.2)	0.001
BMI, kg/m ²	26.8 \pm 3.6	27.3 \pm 4.9	0.590
HTN	110 (78.6)	81 (86.2)	0.141
DM	52 (37.1)	47 (50.0)	0.051
Insulin dependent	12 (8.6)	18 (19.1)	0.018
Non-insulin dependent	40 (28.6)	29 (30.9)	0.708
Dyslipidemia	68 (48.6)	53 (56.4)	0.241
Tobacco history	54 (38.6)	20 (21.3)	0.005
ADL dependence ^a	1 (0.7)	45 (48.9)	0.0001
Previous stroke	13 (9.3)	12 (12.8)	0.398
Previous peptide ulcer	6 (4.3)	3 (3.2)	0.670
Previous MI	22 (15.7)	26 (27.7)	0.027
Previous CABG	5 (3.6)	5 (5.3)	0.517
Previous angioplasty	10 (7.1)	16 (17.0)	0.018
PAD	16 (11.4)	17 (18.1)	0.151
Valvular prosthesis	1 (0.7)	2 (2.1)	0.346
AF	32 (22.9)	23 (24.5)	0.776
Previous HF	8 (5.7)	16 (17.0)	0.005
CCI score	6.38 \pm 1.58	8.04 \pm 2.11	0.0001
Previous medical treatment			
ASA	49 (35.3)	53 (56.4)	0.001
Clopidogrel	13 (9.4)	15 (16.0)	0.128
Ticagrelor	1 (0.7)	0 (0.0)	0.410
VKA/NOAC	31 (22.5)	16 (17.0)	0.311
ACEI/ARB	82 (59.4)	61 (64.9)	0.400
β -Blocker	41 (29.5)	36 (38.3)	0.161
Loop diuretic	25 (18)	35 (37.2)	0.001

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ADL, activities of daily living; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin receptor blocker; ASA, acetylsalicylic acid (aspirin); BMI, body mass index; CABG, coronary artery bypass grafting; CCI, Charlson Comorbidity Index; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; HTN, hypertension; MI, myocardial infarction; NOAC, novel oral anticoagulant; PAD, peripheral arterial disease; SD, standard deviation; VKA, vitamin K antagonist.

^a Dependence \geq B in Katz Index of Independence in ADL.

Data are presented as n (%) or mean \pm SD.

Figure 2 shows Kaplan-Meier curves for the composite of mortality or reinfarction and readmission, respectively, stratified by frailty status.

4 | DISCUSSION

In the present study, we found that frailty is an independent and important predictor of higher mortality or reinfarction after type 1 MI. This illustrates the importance of assessing biological age in elderly patients, which predicts worse outcomes regardless of chronological age.¹⁰ An important aspect of this study is that it provides support for use of SHARE-FI in the ACS setting. The SHARE-FI questionnaire, together with handgrip evaluation, is a simple and effective method for a baseline objective assessment of frailty phenotype at bedside, without need for blood tests or calculating gait speed.

TABLE 2 Clinical data at admission and therapeutic strategy

	Nonfrail, n = 140	Frail, n = 94	P Value
STEMI	57 (40.7)	30 (31.9)	0.172
SBP, mm Hg	138 ± 24.1	140 ± 31.4	0.994
Heart rate, bpm	75 ± 16.0	84 ± 19.0	0.0001
Killip-Kimball class			0.001
I	100 (71.4)	43 (45.7)	
II	32 (22.9)	40 (42.6)	
III	7 (5.0)	11 (11.7)	
Admission LVEF, %	53 ± 10.65	52 ± 12.75	0.601
Blood tests			
Peak Tnl, ng/mL	43.7 ± 73.7	29.71 ± 56.0	0.403
Maximum Cr, mg/dL	1.13 ± 0.49	1.49 ± 0.94	0.0001
Admission Hgb, g/dL	13.78 ± 1.81	12.42 ± 1.69	0.0001
Maximum BNP, pg/mL	570 ± 758.77	808.49 ± 732.91	0.002
Admission CRP, mg/L	32.0 ± 61.7	53.0 ± 75.5	0.012
1,25 vitamin D, ng/mL	52.9 ± 36.4	40.1 ± 34.0	0.013
Risk estimation			
GRACE score	142.4 ± 21.7	155.3 ± 24.9	0.0001
TIMI score	3.4 ± 1.2	4.2 ± 1.3	0.0001
CRUSADE bleeding index	33.1 ± 12.8	48.4 ± 13.4	0.0001
In-hospital therapeutic strategy			
Coronary angiography	132 (94.3)	65 (69.1)	0.0001
Culprit-lesion angioplasty	107 (81.7)	43 (59.7)	0.001
Complete revascularization at discharge	71 (53.8)	25 (32.9)	0.004
CABG	3 (2.2)	1 (1.2)	0.813
In-hospital stay, d	5.93 ± 5.18	9.41 ± 12.46	0.004
Treatment at discharge			
ASA	128 (92.8)	78 (88.6)	0.288
Clopidogrel	78 (56.5)	39 (44.3)	0.073
Ticagrelor	43 (31.2)	20 (22.7)	0.168
DAPT	117 (84.8)	57 (64.8)	0.0001
OAC	32 (23.2)	21 (23.9)	0.907
DAPT + OAC	19 (13.8)	6 (6.8)	0.104
Aldosterone antagonist	14 (10.1)	14 (15.9)	0.200
ACEI/ARB	103 (73.6)	64 (68.1)	0.735
β-Blocker	106 (76.8)	64 (72.7)	0.488
Loop diuretic	43 (31.2)	52 (59.1)	0.0001
Statin	129 (93.5)	73 (83)	0.012

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ASA, acetylsalicylic acid (aspirin); BNP, brain natriuretic peptide; CABG, coronary artery bypass grafting; Cr, creatinine; CRP, C-reactive protein; DAPT, dual antiplatelet therapy; Hgb, hemoglobin; LVEF, left ventricular ejection fraction; OAC, oral anticoagulant therapy; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; Tnl, troponin I.

Data are presented as n (%) or mean ± SD.

Although the relationship between frailty and prognosis had been extensively studied in association with HF or heart surgery, the impact of prospective evaluation of frailty status in ACS has not been fully explored. Furthermore, methods used for assessment of frailty varied, ranging from retrospective review of patient files^{9,11} to adaptation of Fried criteria in a substudy of the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial investigators¹² or subjective, less extensively validated scales.^{13,14} The body of information

from these studies also suggests a strong relationship between frailty status and poor adverse outcomes in elderly ACS patients.

In another interesting study, Sanchis et al prospectively evaluated a cohort of patients age >65 years who survived an ACS using several geriatric measurements, including frailty (using Fried and Green scores), assessment of physical disability with the Barthel Index, instrumental disability, cognitive impairment, and comorbidity.¹⁵ The Green score was the only geriatric independent predictor of mortality. The main limitation of this study is that the evaluation of frailty

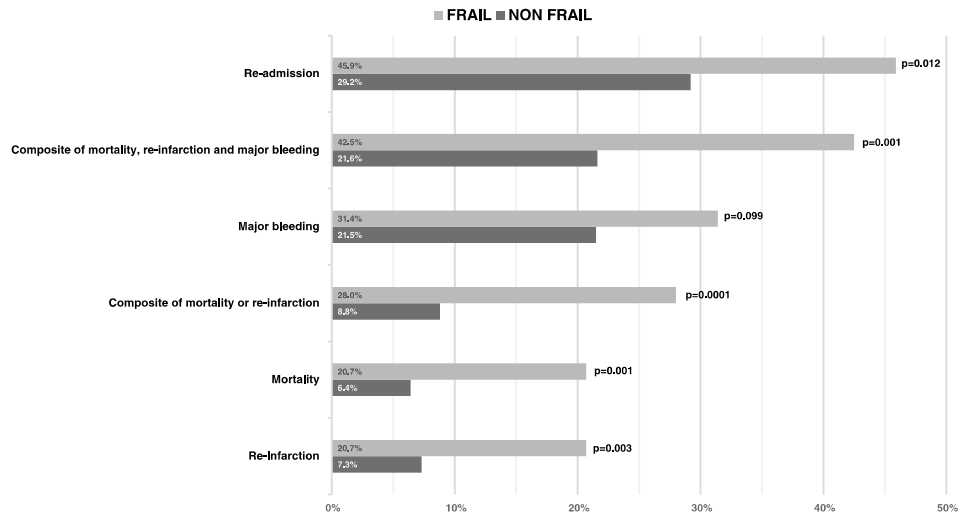


FIGURE 1 Adverse outcomes at 6 months.

TABLE 3 Multivariate endpoint analysis (final models)

	Adjusted HR (95% CI)	P Value
Factors related to the composite of death or reinfarction. Variables included age, DM, previous infarction, GRACE score, and frailty.		
DM	2.29 (1.02-5.17)	0.046
Previous infarction	2.32 (0.97-5.55)	0.059
GRACE score	1.03 (1.01-1.05)	0.002
Frailty	2.54 (1.12-5.79)	0.026
Factors related to the composite of death, reinfarction, or major bleeding. Variables included age, DM, previous HF, PAD, GRACE score, and frailty.		
PAD	2.38 (1.04-5.41)	0.039
GRACE score	1.02 (1.01-1.03)	0.008
Frailty	2.14 (1.13-4.04)	0.019
Factors related to the possibility of readmission. Variables included age, PAD, previous HF, GRACE score, and frailty.		
PAD	2.22 (1.00-4.91)	0.049
Previous HF	2.68 (1.03-6.97)	0.043
Frailty	1.80 (1.00-3.22)	0.049

Abbreviations: CI, confidence interval; DM, diabetes mellitus; HF, heart failure; HR, hazard ratio; PAD, peripheral arterial disease.

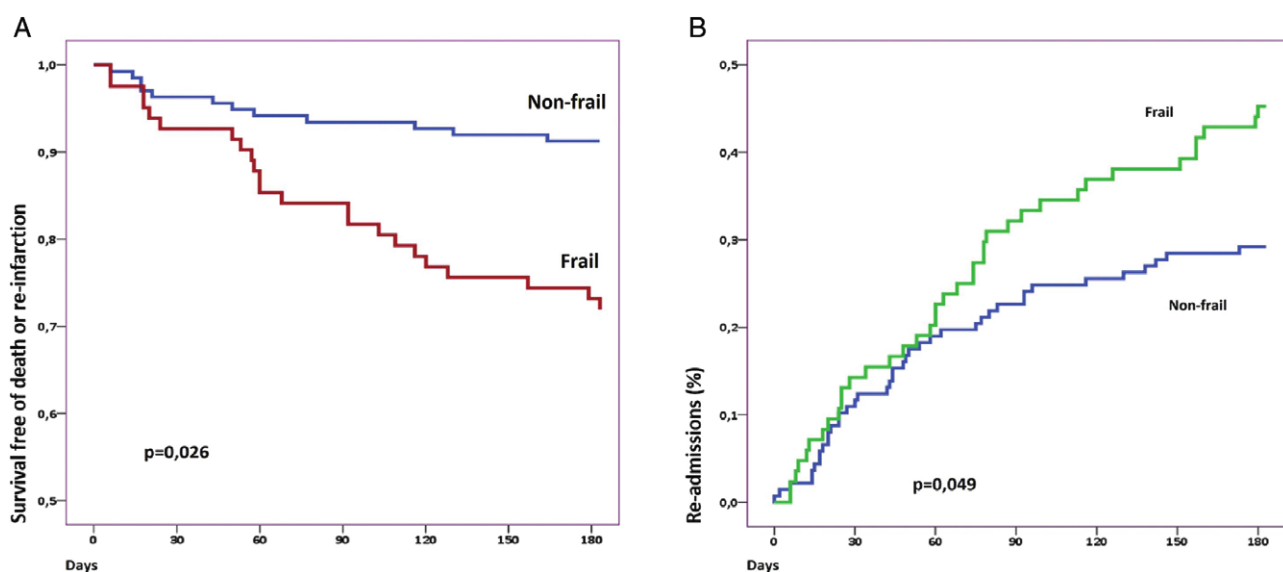


FIGURE 2 (A) Kaplan-Meier curve for the composite of reinfarction or mortality stratified according to frailty. (B) Kaplan-Meier curve for re-admissions stratified according to frailty.

was performed at discharge, precluding the impact of frailty on acute-phase adverse outcomes.

Another interesting finding, previously suggested,^{16,17} is that elderly, frail patients were less frequently treated with evidence-based effective strategies, such as cardiac catheterization and revascularization, dual antiplatelet therapy, or statins. Especially important was the selection of a more conservative strategy, considering the clearly higher-risk profile at admission present in this subgroup. Recent data have shown that an invasive strategy can dramatically improve outcomes in patients age ≥ 80 years with non-ST-segment elevation ACS or unstable angina¹⁸; however, the role of invasive strategy in the frail population remains unclear.

4.1 | Study limitations

This study has several limitations that should be considered. This is a relatively small observational study with prospective data obtained from only 2 centers. Moreover, the number of events was relatively small, so this may weaken the strength of the conclusions.

Frailty assessment, especially handgrip strength, could be influenced by the acute process, and we did not search for possible changes in frailty and dependency status after discharge that could have provided interesting additional information. Bleeding evaluation was limited to severe bleeding (equivalent to BARC type 3 bleeding). We did not collect information on moderate or mild bleeding, such as BARC type 1 or 2, that also could have had implications on physicians' selection of treatment strategies or patients' compliance with antiplatelet agents.

Importantly, our risk analysis included variables that could be assessed at the admission level, before decisions regarding treatment selection were made, including coronary invasive studies or revascularization. Therefore, our risk-model analyses do not consider the impact of an invasive strategy or revascularization on patient outcomes. Finally, our study was not powered to evaluate the impact of different therapeutic strategies on clinical outcomes.

5 | CONCLUSION

Frailty is an independent prognostic marker of mortality, reinfarction, and readmission at 6 months in patients age ≥ 75 years admitted due to acute type 1 MI. Despite having a higher-risk profile, frail patients less frequently receive evidence-based treatment, including revascularization strategies.

Author contributions

Drs. G.L. Alonso Salinas, M. Sanmartín-Fernández, J. Luis Zamorano, and M. Pascual Izco planned the study and analyzed the data. M. Sanmartín-Fernández and G.L. Alonso Salinas wrote the first draft of the manuscript. All authors reviewed the article, made contributions, and take responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts to disclose.

REFERENCES

- Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:472–481.
- Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2549–2569.
- Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007;115:2570–2589.
- Alegre O, Ariza-Solé A, Vidán MT, et al. Impact of frailty and other geriatric syndromes on clinical management and outcomes in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the LONGEVO-SCA Registry. *Clin Cardiol*. 2016;39:373–377.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56A: M146–M156.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634–2653.
- Romero-Ortuno R, Walsh CD, Lawlor BA, et al. A frailty instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr*. 2010;10:57.
- Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;103:1616–1621.
- Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with 1-year mortality for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21:1216–1224.
- Alonso Salinas GL, Sanmartín-Fernández M, Pascual Izco M, et al. Frailty is a short-term prognostic marker in acute coronary syndrome of elderly patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:434–440.
- Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124:2397–2404.
- White HD, Westerhout CM, Alexander KP, et al; TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:231–242.
- Sujino Y, Tanno J, Nakano S, et al. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol*. 2015; 66:263–268.
- Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, et al. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2013;29:1610–1615.
- Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014;168:784–791.
- Kang L, Zhang SY, Zhu WL, et al. Is frailty associated with short-term outcomes for elderly patients with acute coronary syndrome? *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:662–667.
- Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, et al. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2016;222:590–593.

ANEXO IX

COMUNICACIONES INTERNACIONALES Y NACIONALES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

1.- Acute Cardiovascular Care Congress 2016, Lisboa

Abstract P858. A. Garcia Guerrero, P. Caravaca Perez, MJ. Cristo Ropero, B. Lorenzo Lopez, N. Garcia Gonzalez, P. Villar Calle, A. Izquierdo Bajo, L. Madrona Jimenez, A. Recio Mayoral. Frailty and risk of in-hospital major bleeding in elderly patients with acute coronary syndrome. European Heart Journal Acute Cardiovascular Care 2016; 5: 4-415

2.- Acute Cardiovascular Care Congress 2016, Lisboa

Abstract P763. MJ Cristo Ropero, A Garcia Guerrero, P Caravaca Perez, A Izquierdo Bajo, L Madrona Jimenez, B Lorenzo Lopez, N Garcia Gonzalez, P Villar Calle and A Recio Mayoral. Prevalence and prognostic value of the vitamin D in elderly patients hospitalized for acute coronary syndrome. European Heart Journal Acute Cardiovascular Care 2016; 5: 4-440

3.- Acute Cardiovascular Care Congress 2018, Milán

Abstract P249. A Garcia Guerrero, P Caravaca Perez, P Villar Calle, N Garcia Gonzalez, B Lorenzo Lopez, J Cortes Cortes, M Chaparro Munoz and A Recio Mayoral: Deficiency of vitamin d and prognosis in elderly people with acute coronary syndrome. European Heart Journal Acute Cardiovascular Care 2018; 7: 4-361

4.- Acute Cardiovascular Care Congress 2018, Milán

Abstract P549. P Caravaca, A Garcia Guerrero, J Cortes Cortes, P Villar Calle, N Garcia Gonzalez, B Lorenzo Garcia, M Chaparro Munoz and A Recio Mayoral. Frailty, independent marker of short-term adverse events in elderly patients with acute coronary syndrome . European Heart Journal Acute Cardiovascular Care 2018; 7: 4-361

5.- Congreso SEC (Sociedad Española de Cardiología) 2016, Zaragoza.

Abstract 6037-496. Pedro J. Caravaca Pérez, Alberto García Guerrero, María José Cristo Ropero, Beatriz Lorenzo López, Luis Madrona Jiménez, Álvaro Izquierdo Bajo, Pablo Villar Calle y Alejandro Recio Mayoral. Prevalencia y valor pronóstico de la vitamina D en pacientes ancianos ingresados por síndrome coronario agudo. Rev esp cardiol. 2016:69 (supl 1):1061

6.- Congreso SEC (Sociedad Española de Cardiología) 2017, Madrid.

Abstract 6010-156. Alberto García Guerrero, Pedro J. Caravaca Pérez, Beatriz Lorenzo López, Nestor García González, Pablo Villar Calle, Javier Cortés Cortés, Marinela Chaparro Muñoz y Alejandro Recio Mayoral. Prevalencia de deficiencia de vitamina D y significado pronóstico en pacientes ancianos ingresados por síndrome coronario agudo. Rev esp cardiol. 2017:70 (supl 1):725

7.- Congreso SEC (Sociedad Española de Cardiología) 2017, Madrid.

Abstract 7007-9. Pedro J. Caravaca Pérez, Pablo Villar Calle, Alberto García Guerrero, Beatriz Lorenzo López, Nestor García González, Javier Cortés Cortés, Marinela Chaparro Muñoz y Alejandro Recio Mayoral. Fragilidad, marcador independiente de eventos adversos a corto plazo en pacientes ancianos con síndrome coronario agudo. Rev esp cardiol. 2017:70 (supl 1):263