



Artículo original

Niveles de vitamina D (25(OH)D) en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 2 a 5

Vitamin D (25 (OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5

César Augusto Restrepo Valencia^{1,2}, José Vicente Aguirre Arango²

¹Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

²Universidad de Manizales, Manizales, Colombia

Restrepo Valencia CA, Aguirre Arango JV. Vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5. *Colomb Med (Cali)*. 2016; 47(3): 160-66.

© 2016 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acreditan.

Historia:

Recibido: 07 noviembre 2015
Revisado: 23 diciembre 2015
Aceptado: 01 junio 2016

Palabras clave:

Insuficiencia renal crónica, Vitamina D, Hiperparatiroidismo

Keywords:

Kidney failure, chronic, vitamin D deficiency, hyperparathyroidism

Resumen

Objetivo: Establecer el impacto del estadio clínico en los niveles de vitamina D nativa en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sin diálisis.

Métodos: Estudio realizado en Manizales, Colombia, una ciudad tropical ubicada a 2,200 metros de altura sobre el nivel del mar, sin variaciones estacionales importantes a lo largo del año. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con enfermedad renal crónica estadio 2 a 5 sin tratamiento dialítico. En ellos se evaluaron variables demográficas, antropométricas, grado de exposición solar, etiología de la enfermedad, y variables de laboratorio relacionadas con desórdenes óseos y minerales. Para cada estadio clínico se evaluó la correlación entre los niveles de vitamina D y los resultados de las pruebas de laboratorio relacionadas con desórdenes óseos y minerales, exposición solar y etnia.

Resultados: Se evaluaron 331 pacientes, con una edad media de 71 años, la mayoría mestizos (71%), 173 mujeres. La principal etiología de ERC fue nefropatía hipertensiva (33.2%). El 21.1% de los pacientes tenían niveles normales de vitamina D, fueron insuficientes en 70.1% y 8.8% en déficit. Se detectó correlación negativa, entre los niveles de vitamina 25(OH) D y los valores de creatinina, fósforo, producto calcio x fósforo, PTH, proteínas en orina de 24 horas e IMC. Correlación positiva para el calcio y la albumina. Se encontró significancia estadística positiva entre los niveles de vitamina 25(OH)D y la exposición solar para los estadios 3b y 4.

Conclusiones: En pacientes con ERC es comun detectar bajos niveles de 25(OH)D, los cuales pueden contribuir a la generación de hiperparatiroidismo secundario.

Abstract

Objective: To determine whether patients with chronic kidney disease (CKD) without dialysis their stage impacts the native vitamin D levels.

Methods: Patients over 18 years with chronic kidney disease stage 2-5 without dialysis treatment. They demographic, anthropometric variables, degree of sun exposure, disease etiology and laboratory variables related to bone and mineral disorders were evaluated. Study analytical cross-sectional prospective. By descriptive statistical methods, quantitative and qualitative variables were characterized, and analytical statistical correlation between levels of vitamin D with laboratory tests related to bone and mineral disorders, sun exposure and ethnicity for each stage were practiced.

Results: 331 patients were evaluated, with a mean age of 71 years, the mestizo majority (71%), 173 women, main etiology of CKD hypertensive nephropathy (33.2%). 21.1% of patients had normal levels of vitamin D, 70.1% insufficient, and 8.8% in deficit. Negative correlation was detected between the levels of vitamin 25(OH)D and serum creatinine, phosphorus, calcium x phosphorus product, PTH, proteins in urine 24 hours and BMI. Positive correlation for calcium and albumin. Positive statistical significance between the levels of vitamin 25(OH)D and sun exposure for 3b and 4 stages was found.

Conclusions: In patients with CKD is common to detect low levels of vitamin 25(OH)D, which can contribute to the generation of secondary hyperparathyroidism.

Autor de correspondencia:

César Augusto Restrepo Valencia. Direccion postal: Carrerra 28 B # 71 A 56. Edificio los Olivos. Manizales, Caldas, Colombia. E-mail: cesar.restrepo_v@ucaldas.edu.co

Introducción

La vitamina D activa ó calcitriol tiene importantes funciones en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Promueve la absorción intestinal de calcio y fósforo, aumenta la reabsorción tubular renal distal de calcio, y ejerce retroalimentación negativa sobre la glándula paratiroides disminuyendo la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH). Para su síntesis renal en el túbulo contorneado proximal requiere un suplemento adecuado de la vitamina D nativa (25(OH)D), en forma de Ergocalciferol (vitamina D2), ó Colecalciferol (vitamina D3)¹⁻³.

En pacientes con ERC se observa una reducción progresiva en los valores de la vitamina D activa a medida que la tasa de filtración glomerular disminuye. Se ha asumido que esto ocurre como resultado de la menor masa renal, por la disminución de las células tubulares proximales, en las cuales se reabsorbe la vitamina D nativa (25(OH)D) filtrada, para luego ser hidroxilada por la 1 α -hidroxilasa a su forma activa. Sin embargo una segunda explicación para un bajo nivel podría ser la disminución en los niveles séricos de vitamina D nativa (25(OH)D) (conocida como déficit de sustrato), lo cual puede ser el resultado de una menor síntesis cutánea de previtamina D por aumento en la pigmentación de la piel y una menor exposición solar. También por una prescripción de dietas bajas en proteínas (que contienen vitamina D nativa) con el fin de reducir el aporte de fosfatos, y aumento en las pérdidas urinarias de proteínas fijadoras de la vitamina D en pacientes con síndrome nefrótico⁴⁻⁹.

El propósito de este trabajo fue determinar si el déficit de sustrato (vitamina D nativa total) se presenta en pacientes con ERC estadios 2 a 5 no sometidos a terapia dialítica, quienes habitaban en la ciudad de Manizales, Caldas, Colombia, Sur América.

Manizales es ciudad de un país tropical, ubicada a 2,200 metros de altura, con una temperatura promedio de 16.7° C (62° F), siendo sus coordenadas geográficas latitud 5°03'58" N y longitud 75°29'05" O, sin variaciones estacionales importantes a lo largo del año. Los anteriores datos son relevantes, puesto que se sugiere que no existe una correlación entre latitud, vivir en las alturas, y bajos niveles de vitamina D, siendo los estilos de vida como habitar principalmente en interiores, usar ropa con cobertura completa, utilizar bloqueadores solares, y evitar el sol los factores más importantes para su aparición¹⁰.

Materiales y Métodos

Area de estudio

Ciudad de Manizales, ubicada a 2,220 metros de altura, en la zona montañosa de la cordillera central del departamento de Caldas, Colombia, Sur América.

Se reclutaron pacientes mayores de 18 años residentes en el municipio de Manizales con enfermedad renal crónica estadio 2 a 5, sin tratamiento dialítico atendidos por el servicio de Medicina Interna y Nefrología de las Universidades de Caldas, Manizales y el Servicio de Terapia Renal (STR), Sucursal Hospital Infantil en el programa de consulta externa, cubiertos por el plan obligatorio

de salud. Los criterios de exclusión fueron: Vacaciones en áreas soleadas en los últimos 30 días, paratiroidectomía, enfermedad hepática, hospitalización en los últimos dos meses, recibir terapia con vitamina D nativa o activa, temor a las punciones y no firmar el consentimiento informado.

A todos los pacientes se les explicó la importancia de valorar tanto los niveles de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) como de las otras variables y se les solicitó firmar el consentimiento informado.

Las variables demográficas, antropométricas y clínicas recolectadas fueron respectivamente: sexo, edad, grupo étnico, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), pigmentación de la piel, exposición solar, etiología de la enfermedad renal crónica y estadio de ERC.

Se interrogó y confirmó por examen físico el grado de exposición solar en manos, cara y brazos, y se clasificó en tres niveles: nivel 1 (bajo) menos de 1 hora por semana, nivel 2 (moderado) entre 1 a 3 horas por semana, y nivel 3 (adecuado) más de 3 horas por semana¹¹. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo aplicando la fórmula: $IMC = \text{peso (en Kg)} / \text{altura (en m}^2\text{)}$, y se definió como delgadez: <18.49 Kg, Normal: 18.5-24.99 Kg, sobrepeso 25.00-29.99 Kg y obeso >30.00 Kg.

Las variables de las pruebas de laboratorio recolectadas fueron: Creatinina, Tasa de filtración glomerular (TFG) calculada por fórmula MDRD¹², calcio, fósforo, producto calcio x fósforo, albumina, PTH intacta, fosfatasa alcalina, proteínas en orina de 24 horas, y niveles de vitamina D nativa (25 (OH)D) totales. Los niveles de vitamina D nativa (25(OH)D) totales se determinaron con la técnica de electroquimioluminiscencia.

La ERC fue definida según los criterios de las Guías KDIGO del año 2013¹³. La ERC se clasificó en estadios de acuerdo con la TFG estimada por la fórmula de MDRD. Los valores por estadio y en mL/min fueron: 2: 60-90, 3a: 45-59, 3b: 30-44, 4: 15-29 y 5: <15 mL/min.

Los niveles de vitamina D nativa (25 (OH)D) totales se definieron de acuerdo con la relación entre los niveles séricos de vitamina D, paratohormona y transporte intestinal de calcio según lo referenciado por la International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2005 y 2010^{14,15}, American Geriatrics Society Consensus¹⁶ y National Osteoporosis Society¹⁷. Se consideraron valores normales mayores a 30 ng/mL, Insuficientes entre 10 a 30 ng/mL, y deficientes menores a 10 ng/mL. Un valor de PTH mayor a 70 pg/mL se consideró compatible con hiperparatiroidismo secundario.

Se anotaron los medicamentos que recibió el paciente en ese momento, y los que estuvieron relacionados con los desórdenes óseos y minerales de la enfermedad renal crónica tales como quelantes de fosfatos orales, y agonistas selectivos o no selectivos del receptor de la vitamina D.

El proyecto fue aprobado por el Comité de bioética de la Universidad de Caldas, Vicerrectoría académica y Comités de ética e investigación RTS para Colombia.

Tipo de estudio

Análítico de corte transversal prospectivo.

Análisis estadístico

Para la digitación de la información se diseñó una base de datos en Excel la cual fue diligenciada por los investigadores; para el procesamiento de la información y el cálculo de las pruebas estadísticas, se utilizó el paquete estadístico SPSS® 15.0.

Para el análisis de la información, se manejaron métodos estadísticos descriptivos como medidas de tendencia central y de dispersión en las variables cuantitativas. Se aplicaron frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas; para determinar la correlación entre los niveles de vitamina D con cada una de las pruebas de laboratorio incluidas, se utilizó el método de regresión lineal y para determinar la comparación de medias entre los niveles de la vitamina D, la exposición solar y la etnia en cada estadio se utilizó el análisis de varianza.

En vista que se incluyeron personas con diferentes estadios de ERC, y que los resultados de los laboratorios podían variar en cada uno, lo que afectaba las medidas estadísticas como la media y la desviación estándar, se optó por calcularlas para cada estadio

Resultados

Se evaluaron 331 pacientes, 158 hombres y 173 mujeres con una edad media de 71 ± 14.4 años. La variabilidad en los aspectos antropométricos evaluados en las personas con ERC fue alta, específicamente en la edad y el peso. Las diferencias en los promedios para cada una de esas variables entre estadios fueron estadísticamente significativas en todas, excepto en la talla. La proporción del sobrepeso se presentó más en las personas con estadio 5 (47.8%) y 3b (43.1%), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En relación a la etnia el mayor porcentaje de personas evaluadas eran mestizos (71%), y de éstos la mayor proporción se concentraba en el estadio 4 (41.3%), con diferencias estadísticamente significativas entre mestizos y blancos (Tabla 1).

Las principales etiologías de la ERC fueron la nefropatía hipertensiva (33.2%), desconocida (24.2%), y nefropatía diabética (11.5%).

La mayoría de los pacientes tenían ERC estadio 4 (125 (37.8%)), le continuaban los del estadio 3b (123(37.2%)), 3a (48(14.5%)), 5 (23(6.9%)) y por último los de estadio 2 (12(3.6%)) (Tabla 2).

Los resultados de los valores de vitamina D arrojaron que del total de los pacientes analizados solo el 21.1% tenían niveles normales de vitamina D, 70.1% insuficientes, y 8.8% en rango de déficit. Se destaca el aumento progresivo en el porcentaje de pacientes en déficit a medida que la TFG se deteriora del estadio 2 al 5, con un valor inicial del 4.2% y final del 30.4%, con diferencias estadísticamente significativas. Ello no ocurrió en el grupo de insuficientes en el cual el porcentaje estuvo relativamente estable, pero en el grupo de valores normales su porcentaje se redujo del 33.3% al 4.3% a medida que la TFG se redujo (Tabla 2). Sin embargo para éstos dos grupos las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Se calculó la prueba F para demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los estadios para cada laboratorio. Al respecto se encontraron diferencias en todas las pruebas excepto en el calcio y la albúmina (Tabla 3).

Se encontró una relación inversa entre los niveles de vitamina D y los valores de creatinina, fósforo sérico, producto calcio x fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y proteínas en la orina a las 24 horas ($p < 0.05$) (Tabla 4). En cambio la relación fue positiva entre los niveles de vitamina D, el calcio y la albumina.

Aunque la correlación entre los niveles de vitamina D en cada estadio y el IMC es muy débil en todos los casos, se detectó correlación negativa en los estadios 2, 3b, 4 y 5 de ERC, siendo superior en el estadio 2 (Tabla 5).

Con respecto a la exposición solar se observó que existen diferencias significativas, entre los promedios de los niveles de Vitamina D, de cada nivel (bajo, moderado y adecuado) de exposición solar para los estadios 3b y 4; en el resto de estadios, las diferencias en los promedios no son significativas (Tabla 6).

En el análisis de la etnia, se encontraron diferencias significativas entre los promedios de los niveles de Vitamina D para las razas mestiza y blanca en los estadios 3a y 3b, pero no para el resto de estadios de la ERC. Los promedios fueron menores en los mestizos que en los blancos, excepto para el estadio 3b, y para ambas razas, a medida que aumenta el estadio, disminuyen los promedios de los niveles de vitamina D, exceptuando en el estadio 3b en los mestizos y 3a en los blancos (Tabla 7).

Tabla 1. Descripción de la población de acuerdo a las características demográficas y antropométricas, según estadio de la Enfermedad Renal Crónica. (n= 331)

Variables	2(n=12)		3A(n=48)		3B(n=123)		4(n=125)		5(n=23)		Valor	Valor
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	F	p
Edad	75	12.36	68.29	15.84	72.57	13.58	71.85	13.94	62.00	15.57	3.49	0.00826
Talla	1.55	0.08	1.60	0.10	1.59	0.09	1.60	0.10	1.57	0.08	1.23	0.29890
Peso	52.11	7.94	60.51	10.86	65.16	12.29	64.40	12.25	64.91	13.54	4.23	0.00235
IMC	21.58	2.75	23.57	3.37	22.59	4.05	25.11	3.94	25.96	3.76	9.43	0.00000
Etnia	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	Chi2	
Mestizo	10	4.2	35	14.9	74	31.5	97	41.3	19	81.0	21.02	0.000314
Blanco	2	2.1	13	14.0	48	51.6	26	28.0	4	43.0	25.52	0.000003
Negro	0	0.0	0	0.0	1	33.3	2	66.7	0	0.0		
Sobrepeso	0	0.0	15	31.2	53	43.1	42	33.6	11	47.8	4.25	0.235400

Tabla 2. Clasificación de niveles de vitamina D según estadio.

Estadio	Déficit (Menor a 10 ng/mL)		Insuficiente (10-30 ng/mL)		Normal (>30 ng/mL)		Total No.
	No.	%	No.	%	No.	%	
2	0	0.0	8	66.7	4	33.3	12
3A	2	4.2	32	66.7	14	29.2	48
3B	9	7.3	87	70.7	27	22.0	123
4	11	8.8	90	72.0	24	19.2	125
5	7	30.4	15	65.2	1	4.3	23
Total	29	8.8	232	70.1	70	21.1	331
Chi ²	11.89		0.84		2.01		
Valor p	0.0026		0.9333		0.3660		

Discusión

En nuestro estudio se determinó que a medida que la TFG disminuyó de 90 mL/min a menos de 15 mL/min se redujeron los niveles de calcio sérico, albumina, y niveles de vitamina 25-(OH) D, en una población de 331 pacientes con ERC, principalmente mestizos y con peso normal (52.99%), cuya etiología estaba encabezada por nefropatía hipertensiva. También encontramos que hay una elevación progresiva de los valores de fósforo sérico, producto calcio x fósforo, fosfatasa alcalina y PTH intacta cuando se utiliza el promedio o la mediana.

Cuando se analiza por sexo se observa que las mujeres presentaron valores promedios más altos de fósforo y producto calcio x fósforo y promedio más bajos de creatinina, proteínas en orina a las 24 horas, PTHi, vitamina D y calcio que los hombres a lo largo de todos los rangos de TFG.

Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de vitamina D y los valores de creatinina, fósforo, producto calcio x fósforo, proteínas en orina a las 24 horas y PTH intacta. Los hallazgos anteriores demuestran que a medida que la función renal se deteriora los pacientes con ERC se involucran en una serie de eventos que los lleva a disminuir su exposición solar o no aprovecharla en forma satisfactoria al aumentar su pigmentación cutánea. Dieta bajas en proteínas prescritas a este grupo de pacientes, las cuales son también bajas en vitamina D pueden contribuir a generar sus bajos niveles séricos. La proteinuria por aumentar las pérdidas urinarias de la proteína fijadora de la vitamina D es otro factor precipitante⁵. Por otro lado la elevación de la PTH es consecuencia de la hiperfosfatemia, hipocalcemia y bajos niveles de la forma activa de la vitamina D (colcitriol), niveles que no determinamos en este estudio³.

Como era de esperar se encontró una correlación positiva entre el grado de exposición solar y los niveles de vitamina D¹⁰. Lo anterior indica que a pesar de la hiperpigmentación de la piel que se observó en este grupo de pacientes, la exposición solar en dosis adecuadas (30 min tres veces por semana) logra estimular la síntesis de vitamina 25(OH)D. A pesar que se ha descrito una correlación negativa entre obesidad y niveles de 25(OH), nosotros no la encontramos¹⁰. En el análisis por grupo étnico, en la población mestiza que representaba el 71% de los pacientes, se detectaron niveles más bajos de vitamina D, que en la población blanca (28% de los pacientes), demostrándose la importancia de la pigmentación cutánea. La población negra solo estuvo presente en el 0.91%, lo cual impidió que fuera considerada para un análisis estadístico.

Limitaciones importantes en este estudio fueron la alta prevalencia de población mestiza, y la ausencia de un grupo control que residiera en áreas con climas tropicales y de mayor exposición solar, aunque ese dato precisamente permite confirmar que otros aspectos relacionados con los estilos de vida son los que más impactan los niveles séricos de vitamina D.

La vitamina D juega un papel muy importante en el metabolismo óseo y mineral. Su forma activa aunque se sintetiza principalmente en los riñones, también puede originarse a nivel extrarenal en próstata, senos, células del sistema inmunológico (macrófagos), musculares lisas, B pancreáticas, tracto gastrointestinal (colon) y piel gracias a la enzima 1 α -hidroxilasa. La producción extrarenal le podría impartir otras acciones autocrinas y paracrinas, tales como promover la proliferación y diferenciación celular, y regular la actividad inmune^{2,18}.

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación común de la ERC. Resulta de la interacción de una serie de factores que se inician con la disminución del tejido renal e incapacidad para excretar la carga diaria de fosfatos que llega al organismo, con elevación en sus niveles séricos. La hiperfosfatemia estimula posteriormente la liberación de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) por los osteocitos, el cual inhibe las proteínas NaPiIIa y NaPiIIc en el túbulo contorneado proximal generando fosfaturia. También inhibe la actividad de la enzima 1 α -hidroxilasa renal, disminuyendo la síntesis de vitamina D activa (1,25 (OH)2D), dándose lugar a una reducción en la absorción intestinal de calcio y fósforo, lográndose reducir los niveles séricos de fósforo. El precio

Tabla 3. Medidas descriptivas de los resultados de laboratorio de la población estudiada, de acuerdo al estadio.

Exámenes laboratorio		2		3A		3B		4		5		Prueba F	Valor p
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE		
Creatinina	mg/dL	0.95	0.19	1.26	0.16	1.58	0.25	2.61	0.61	4.49	0.67	46.19	0.00000
Calcio	mg/dL	9.38	0.44	9.27	0.57	9.46	0.65	9.32	0.60	9.28	0.66	1.30	0.26970
Fósforo	mg/dL	3.63	0.57	3.72	0.65	3.72	0.68	3.81	0.66	4.68	0.75	10.68	0.00000
Calcio x Fósforo		34.20	6.65	34.43	6.07	35.25	6.99	35.47	6.57	43.52	7.61	8.49	0.00000
Albumina	g/dL	4.26	0.36	4.25	0.48	4.19	0.40	4.20	0.43	4.06	0.67	0.78	0.53642
Hormona Paratiroidea	pg/mL	45.91	17.77	62.13	31.11	77.43	46.17	11.65	71.28	215.35	139.11	30.21	0.00000
Fosfatasa Alcalina	mg/dL	96.50	41.85	88.03	35.84	113.36	51.81	116.43	61.89	133.69	46.72	3.85	0.00452
Proteínas Orina 24 horas	g	0.33	0.90	0.32	0.67	0.23	0.40	0.87	1.65	2.20	3.58	10.87	0.00000
Niveles 25(OH)D	ng/mL	26.71	6.82	26.54	9.90	24.21	9.55	23.07	9.15	17.34	8.88	4.33	0.00199
Tasa de Filtración Glomerular	mL/min	67.25	7.50	50.30	4.00	37.13	4.18	22.38	4.53	11.39	1.78	737.66	0.00000

Tabla 4. Correlación entre los resultados de laboratorio y los niveles de Vitamina D. n= 331.

Niveles 25(OH)D	Creatinina	Calcio	Fósforo	Ca x P	Albúmina	PTHi	Fosfatasa A.	P. Orina 24Hr
Correlación de Pearson	-0,164**	-0.014	-0,146**	-0,137*	0.009	-0,193**	-0.78	-0,214**
Valor p	0.003	0.795	0.008	0013	0.865	0.000	0.159	0.000

* La correlación es significativa al nivel 0.05 (bilateral)

** La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral)

final que se paga para reducir los niveles de fosforo sérico es la generación de altos niveles de FGF 23 e hipocalcemia, disparando esta última las síntesis y liberación de paratohormona (PTH)^{19,20}.

Las implicaciones de la elevación de la PTH son la aparición de complicaciones óseas conocidas como osteodistrofia renal, calcificaciones vasculares, enfermedad cardiovascular e incremento en la mortalidad^{21,22}. El FGF 23 también tiene el inconveniente de aumentar la mortalidad global y cardiovascular de los pacientes con ERC²³.

En un análisis del estudio para la evaluación temprana de la enfermedad renal crónica (SEEK, Study for the Evaluation of Early Kidney Disease) se anota que la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario (PTH mayor a 65 pg/mL) comienza a incrementarse desde el estadio 3 de la ERC, y continua su incremento a todo lo largo de la caída de la TFG, e incluye a prácticamente todos los pacientes con TFG menor a 20 mL/min²⁴.

Los niveles insuficientes séricos del sustrato vitamina D nativa 25 (OH)D3 ó D2 que posteriormente son filtrados en los glomérulos y captados por los receptores de megalina en el túbulo contorneado proximal, pueden contribuir en forma muy importante a generar bajos niveles de vitamina D activa 1,25(OH)₂D.

Los bajos niveles de sustrato en los pacientes con ERC puede

Tabla 5. Correlación entre los niveles de Vitamina D y el IMC, según Estadio de ERC.

Estadio	Correlación	Valor p	n
2	-0.396	0.202	12
3A	0.110	0.456	48
3B	-0.157	0.082	123
4	-0.137	0.129	125
5	-0.110	0.618	23

Se detecta dependencia muy leve e inversamente proporcional entre el IMC y los niveles de vitamina D

Tabla 6. Comparación de promedios de los niveles de vitamina D, según exposición solar.

Stages	Low (1) (n=204)	Mild (2) (n=59)	Appropriate (3) (n=68)	F value	p value
2	24.5	-	29.3	0.971	0.415
3A	24.6	24.9	31.1	2.190	0.124
3B	21.0	27.5	34.6	2.476	0.000
4	20.7	23.2	29.4	9.764	0.000
5	14.5	22.0	21.5	2.039	0.156

There are statistically significant differences in the averages of vitamin D levels and the solar exhibition for the 3b and 4 stages

ser el resultado de una baja exposición solar, aumento en la pigmentación de la piel, dietas bajas en proteínas, y proteinuria^{9,25}, que acompañan con frecuencia a la ERC.

Es por lo tanto muy importante garantizar que en los pacientes con ERC en los cuales hay un baja importante en el número de células del túbulo contorneado proximal como producto de la disminución en el número de nefronas, concentraciones séricas adecuadas de vitamina D nativa, el sustrato de la 1,25(OH)₂D, para que sean filtradas y luego captadas por sus receptores. En recientes revisiones se ha analizado el papel de la vitamina D en pacientes con ERC, siendo más sus beneficios que complicaciones asociadas a su suplementación²⁶.

El déficit de vitamina D se ha implicado además de las anomalías óseas en varias enfermedades entre las que se incluyen infecciones, enfermedades cardiovasculares²⁷⁻²⁹, disfunción endotelial³⁰, algunos tipos de neoplasias³¹, resistencia a la insulina^{32,33}, nefropatía diabética³⁴, enfermedades autoinmunes, estados depresivos³⁵ y disminución en la masa muscular³⁶. También se asocia con alta mortalidad cardiovascular y de todas las causas^{37,38}.

La determinación de los niveles séricos de vitamina D en pacientes con ERC en terapia dialítica, su interpretación y suplementación ha dado lugar a controversias ante los diversos resultados obtenidos por varios investigadores^{39,40}.

Las guías KDIGO en relación al tópico de la vitamina D en la ERC sugieren que en pacientes libres de diálisis se deben determinar sus niveles séricos, y si se detectan bajos deben de ser corregidos. No se pronuncian en relación a la utilización de vitamina D nativa en pacientes en terapia dialítica⁴¹.

En un reciente estudio se demostró que la administración de colecalciferol a pacientes con ERC estadio 2 a 4 logró restaurar los niveles séricos de vitamina D, y reducir los de PTH, demostrando el beneficio de su determinación y posterior suplementación cuando sea necesario⁴². En otro estudio en pacientes con ERC estadios 3 y 4, se logró una buena respuesta al colecalciferol (considerada

Tabla 7. Comparación de promedios de los niveles de vitamina D según etnia.

Estadio	Mestizo (n=235)	Blanco (n=93)	Valor F	Valor p
2	26.0	30.0	0.535	0.481
3A	24.2	32.8	8.165	0.006
3B	25.8	21.4	5.137	0.007
4	21.2	22.3	2.265	0.767
5	17.2	18.3	0.036	0.851

Se observan diferencias significativas, entre los promedios de los niveles de Vitamina D, de las razas mestiza y blanca de los estadios 3a y 3b, lo que no se encontró para el resto de estadios de la ERC.

por supresión en los niveles de PTH y niveles de vitamina D entre 40 a 60 ng/mL) en aquellos pacientes que presentaron valores mayores a 23 ng/mL de vitamina D y un nivel estable de TFG, en 5 años de seguimiento⁴³. Un beneficio adicional que proporciona el colecalciferol en esta población de pacientes es la reducción en la albuminuria²⁵, inclusive en pacientes con nefropatía diabética⁴⁴, siendo probable que en ello intervengan vías dependientes e independientes del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona⁴⁵.

Conclusiones

Se presentan con frecuencia bajos niveles de vitamina D en pacientes con ERC. Ellos son un factor muy importante en la generación de hiperparatiroidismo secundario. Su identificación y posterior tratamiento con colecalciferol (vitamina D3) o Ergocalciferol (vitamina D2) hasta obtener niveles séricos adecuados permitirá un mayor aporte de sustrato a las células del túbulo contorneado proximal, para luego en su interior mejorar la síntesis de la forma activa de la vitamina D el calcitriol ó 1,25(OH)2D en pacientes con ERC sin requerimientos dialíticos, evitando la aparición de todas la complicaciones del hiperparatiroidismo.

Se recomienda que a todos los pacientes con ERC en la etapa predialítica y con TFG inferior a 60 mL/min se les evalúen los niveles de vitamina 25(OH)D, y proceder a su formulación cuando sea necesaria para evitar sus consecuencias.

Conflicto de interés:

Los autores manifiestan no tener ningun conflicto de interés

Referencias

- Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 358-65.
- Chesney RW. Interactions of vitamin D and the proximal tubule. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 7-14.
- Bosworth C, de Boer IH. Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Semin Nephrol.* 2013; 33: 158-68.
- Jacob AI, Sallman A, Santiz Z, Hollis BW. Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *J Nutr.* 1984; 114: 1313-9.
- Isakova T, Gutierrez OM, Patel NM, Andress DL, Wolf W, Levin A. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. *J Ren Nutr.* 2011; 21: 295-302.
- Cankaya E, Bilen Y, Keles M, Uyanik A, Akbas M, Gungor A *et al.* Comparison of Serum Vitamin D Levels Among Patients With Chronic Kidney Disease, Patients in Dialysis, and Renal Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2015; 47: 1405-7.
- Engelen L, Schalkwijk CG, Eussen SJ, Sceijen JL, Soedamh-Muthu SS, Chaturvedi N, *et al.* Low 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 67.
- Schmidt-Gayk H, Grawunder C, Tschöpe W, Schmitt W, Ritz E, Pietsch V, *et al.* 25-Hydroxy-Vitamin-D in nephrotic syndrome. *Lancet.* 1977; 310: 105-8.
- Kumar J, McDermott K, Abraham AG, Aronson L, Friedman LA, Johnson VL, *et al.* Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 121-9.
- Hagenau T, Vest R, Gissel T N, Poulsen C S, Erlandsen M, Mosekilde L, *et al.* Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 133-40.
- Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH)vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007; 11: 315-21.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 247-54.
- KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int.* 2013; (Suppl 3): 63-72.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 713-6.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, *et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010; 21(7): 1151.
- American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62: 147-52.
- Aspry TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, *et al.* National osteoporosis society vitamin D guideline summary. *Age ageing.* 2014; 43: 592-5.
- Damasiewicz M, Kerr PG, Polkinghorne KR. Vitamin D therapy in chronic kidney disease: back to the future?. *Clin Nephrol.* 2015; 84: 65-74.
- Torregrosa JV, Bover J, Cannata J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Martínez I, *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.E.N.- MM). *Nefrologia.* 2011; 31(1): 3-32.
- Bellorin-Font E, Ambrosioni P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, *et al.* Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Nefrologia.* 2013; 33(Suppl 1): 1-28.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, *et al.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 519-30.

22. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRD waves 1.3 and 4 study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 1788-93.
23. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, *et al*. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 584-92.
24. Levin A, Bakris G L, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, *et al*. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007; 71: 31-8.
25. Molina P, Gorris JL, Molina MD, Peris A, Beltran S, Kanter J, *et al*. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 97-109.
26. Zhu N, Wang J, Gu L, Wang L, Yuan W. Vitamin supplements in chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2015; 37: 917-24.
27. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009; 27: 1948-54.
28. Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med*. 2010; 51: 228-33.
29. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J, *et al*. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: the CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 2339-46.
30. Zhang Q, Jiang C, Sun C, Tang T, Jin B, Cao D, *et al*. Hypovitaminosis D is associated with endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2015; 28: 471-6.
31. Grant WB. How strong is the evidence that solar ultraviolet B and vitamin D reduce the risk of cancer? an examination using Hill's criteria for causality. *Dermatoendocrinol*. 2009; 1: 17-24.
32. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E, Al-Thani M, Arora P, Haddad PS. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 7: 297-303.
33. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65: 1005-15.
34. Peng Y, Li LJ. Serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Urol Nephrol*. 2015; 47: 983-9.
35. Zhang J, Zhang P, Ni X, Bao B, Huang C, Wu Y, *et al*. Vitamin D status in chronic dialysis patients with depression: a prospective study. *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 125.
36. Lee Y, Kim J, Roh YH, Choi HR, Rhee Y, Kang DR, *et al*. The Combination of Vitamin D Deficiency and Mild to Moderate Chronic Kidney Disease Is Associated With Low Bone Mineral Density and Deteriorated Femoral Microarchitecture: Results From the KNHANES 2008 -2011. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3879-88.
37. 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: 1629-37.
38. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, *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: 1340-9.
39. Weiner DE, Kapoian T, Johnson DS. Nutrition, vitamin D, and health outcomes in hemodialysis: time for a feeding frenzy? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015; 24: 546-56.
40. Kramer H, Berns JS, Choi MJ, Martin K, Rocco MV. 25-Hydroxyvitamin D testing and supplementation in CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 499-509.
41. Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) *Kidney Int Suppl*. 2009; 76: S1-130.
42. Cupisti A, Vigo V, Baronti ME, D'Álessandro C, Ghiadoni L, Egidi MF. Vitamin D status and cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients: an Italian cohort report. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2015; 8: 151-7.
43. Parikh A, Chase HS, Vernocchi L, Stern L. Vitamin D resistance in chronic kidney disease (CKD). *BMC Nephrology*. 2014; 15: 47.
44. Junyu Z, Jianjun D, Haipeng W, Hongxia S, Dongmei Z, Lin L. Efficacy and safety of vitamin D3 in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J*. 2014; 127: 2837-43.
45. Humalda JK, Goldsmith DJ, Thadhani R, de Borst MH. Vitamin D analogues to target residual proteinuria: potential impact on cardiorenal outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30: 1988-94.