

Investigación original

Determinación de niveles de vitamina D (25[OH]D) en pacientes trasplantados renales y su importancia de acuerdo con la tasa de filtración glomerular



César Augusto Restrepo Valencia^{a,b,*}, José Vicente Aguirre Arango^b
y Daniela Cáceres Escobar^a

^a Departamento Clínico, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia

^b Departamento de Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Manizales, Manizales, Caldas, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de agosto de 2017

Aceptado el 20 de marzo de 2018

On-line el 18 de junio de 2018

Palabras clave:

Trasplante de riñón

Vitamina D

Insuficiencia renal crónica

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar los niveles séricos de vitamina D en pacientes trasplantados renales, la relación con la tasa de filtración glomerular y la correlación con diversas variables clínicas y de laboratorio que podrían afectarlos.

Métodos: Pacientes con más de un año de trasplante renal, mayores de 18 años. En ellos se evaluaron variables demográficas, antropométricas, grado de exposición solar, etiología de la enfermedad renal crónica pretrasplante, osteodensitometría y variables de laboratorio relacionadas con desórdenes óseos y minerales.

Estudio: Analítico de corte transversal con revisión de historias clínicas. Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos como medidas de tendencia central, de dispersión (media, desviación estándar), frecuencias absolutas y relativas. Para determinar la correlación entre los niveles de vitamina D con cada una de las pruebas de laboratorio incluidas, especialmente con la tasa de filtración glomerular (TFG), se utilizó el método de regresión lineal.

Resultados: Cincuenta y seis pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 29 hombres y 27 mujeres, edad media de $44,8 \pm 12,4$ años, la mayoría mestizos (57,1%), principal etiología de enfermedad renal crónica (ERC) desconocida (55,3%). Solo el 35,7% de los pacientes tenían niveles normales de vitamina D y el 64,3%, insuficientes; ninguno de los pacientes tenía niveles en rango de déficit. Al analizar los resultados de la vitamina D y el estadio de ERC, se encontró que no existían diferencias significativas entre ellos. Se encontró relación inversa entre los niveles de vitamina D y las pruebas de creatinina, calcio, fósforo, $Ca \times P$, albúmina, fosfatasa alcalina y proteínas en orina de 24 h. Mientras que para la TFG y la hormona paratiroidea intacta la relación fue positiva, aunque en todas las pruebas la relación es muy débil. Los resultados de la osteodensitometría mostraron valores normales para el 41,07% de los pacientes, osteopenia el 46,43% y osteoporosis el 12,5%. No se encontró correlación entre los niveles de vitamina D y el grado de alteración ósea.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: caugustorv@une.net.co, cesar.restrepo.v@ucaldas.edu.co (C.A. Restrepo Valencia).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.03.006>

0121-8123/© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: En pacientes trasplantados renales es frecuente detectar niveles insuficientes de vitamina D, independientemente de la TFG que tengan.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

Determination of vitamin D (25[OH]D) levels in renal transplant patients and their importance in accordance with the glomerular filtration rate

A B S T R A C T

Keywords:

Kidney transplantation

Vitamin D

Renal Insufficiency, Chronic

Objective: To assess serum levels of vitamin D in renal transplant patients, and if the glomerular filtration rate affects them.

Methods: The study included patients older than 18 years with a kidney transplant for more than 1 year. Demographic, anthropometric, solar exposure, aetiology of chronic pre-transplant renal disease (CKD), bone densitometry, and laboratory variables related to bone and mineral disorders were evaluated.

Study: Cross-sectional analytical study with review of medical records. Descriptive statistical methods were used to measure central tendency, dispersion (mean, standard deviation), and absolute and relative frequencies. A lineal regression method was used to determine the correlation between vitamin D levels with each of the laboratory tests included, especially with GFR.

Results: A total of 56 patients met the inclusion criteria, 29 men and 27 women, mean age 44.8 +/- 12.4 years, mostly of mixed race (57.1%), main aetiology of CKD unknown (55.3%). Only 35.7% of the patients had normal levels of vitamin D, and 64.3% had insufficient levels. None of the patients had levels in the deficit range. No significant differences were found between the vitamin D results and the stage of CKD. An inverse relationship was found between vitamin D levels and creatinine, calcium, phosphorus, CaxP, albumin, and alkaline phosphatase. The ratio was positive for 24 hour urine protein, GFR and PTHi, although the ratio is very weak in all of them. The bone density results were within the normal range in 41.07% of patients, with 46.43% osteopenia, and 12.5% osteoporosis. No correlation was found between vitamin D levels and the degree of bone alteration.

Conclusions: In renal transplant patients it is common to detect insufficient levels of vitamin D, regardless of the GFR.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

El trasplante renal constituye la mejor alternativa terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), puesto que mejora la supervivencia a largo plazo, genera menor morbilidad y complicaciones cardiovasculares. También proporciona mayor calidad de vida y reduce los costos al sistema de salud en comparación con los pacientes en terapia dialítica^{1,2}. Los pacientes trasplantados renales son incluidos según las recientes recomendaciones de la guías KDIGO³ en el grupo de pacientes con ERC, en diversos estadios de acuerdo con su tasa de filtración glomerular (TFG), adicionándoles el sufixo T (ERCT), y la mayoría de ellos en el postrasplante renal inmediato tiene una TFG cercana a solo 70 ml/min.

En este grupo de pacientes la terapia inmunosupresora para evitar el rechazo del órgano trasplantado se ha asociado a cáncer de piel, siendo la recomendación general para los pacientes en el postrasplante que reduzcan la exposición solar, con el fin de disminuir la incidencia de cáncer de piel⁴.

La luz ultravioleta aportada por la exposición solar es necesaria para la síntesis de vitamina D activa (1,25[OH]2D o calcitriol), proceso que se inicia en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol que, en presencia de luz ultravioleta, genera previtamina D3, la cual luego experimenta isomerización térmica, siendo convertida a vitamina D3. Esta última en el hígado, por acción de la enzima CYP2R1, da lugar a 25 hidroxivitamina D3 (calcidiol [25(OH)D3]), la cual es filtrada en los glomérulos, reabsorbida por las células del túbulo contorneado proximal y expuesta a la enzima mitocondrial CYP27B1 (1 alfa hidroxilasa), generándose la forma activa⁵. La vitamina D activa es necesaria para una óptima absorción intestinal de calcio y fósforo, reabsorción tubular renal distal de calcio e inhibición de la secreción de hormona paratiroidea (PTH). Bajos niveles de vitamina D dan lugar a hipocalcemia, activando la producción y la liberación de PTH, aumentando la resorción ósea de calcio, generándose osteomalacia y osteoporosis.

Recientemente, nosotros logramos establecer que en una población de pacientes con ERC estadio 2 a 5, radicada en la

ciudad de Manizales, Caldas, Colombia, América del Sur, ubicada a 2.200 m sobre el nivel del mar, la prevalencia de niveles bajos de calcidiol afectaba a cerca del 78,80% de la población estudiada⁶, encontrándose además que a más baja TFG, valores más bajos de vitamina D.

Los pacientes trasplantados renales se consideran que tienen ERCT, y baja exposición solar, factores que los predisponen a desarrollar niveles insuficientes de vitamina D. El objetivo de nuestro estudio fue determinar, en un grupo de pacientes trasplantados renales con diversas TFG, cómo se encontraban los niveles séricos de vitamina D y su correlación con diversas variables clínicas y de laboratorio que podrían afectarlos.

Materiales y métodos

Se incluyó en el estudio a pacientes mayores de 18 años, residentes en diversas ciudades del departamento de Caldas, Colombia, América del Sur, trasplantados renales, cubiertos por el plan obligatorio de salud y atendidos en el programa de consulta externa postrasplante renal por el servicio de Medicina Interna-Nefrología de la universidad de Caldas, Manizales, y el Servicio de Terapia Renal (RTS) sucursal Caldas. El periodo de inclusión de los pacientes y la recolección de datos se efectuó entre el 19 de agosto del 2015 y el 19 de junio del 2017. El análisis estadístico se practicó en el mes de julio del año 2017.

Los criterios de exclusión fueron: trasplante renal en un periodo menor a un año, recibir dosis de prednisona superior a 10 mg por día o pulsos de esteroides intravenosos en los últimos 12 meses, haber modificado su terapia inmunosupresora en los últimos 6 meses, paratiroidectomía, hiperparatiroidismo primario confirmado por ecografía de cuello y gammagrafía con sestamibi, enfermedad hepática, hiperfosfaturia, hipercalcemia hipocalciúrica, hospitalización en los últimos 2 meses, infección activa, haber recibido terapia con vitamina D nativa en los últimos 12 meses y exposición solar en exceso en los últimos 30 días.

No se requirió consentimiento informado puesto que en RTS sucursal Caldas desde el año 2013 se estableció como práctica habitual en los pacientes trasplantados renales, y basados en las guías KDIGO para trastornos óseos y minerales del año 2009⁷, solicitar cada mes creatinina, cada 3 meses calcio y fósforo, cada 6 meses fosfatasa alcalina y cada año niveles de vitamina D, PTH, albumina sérica, proteínas en orina de 24 h y osteodensitometría.

Las variables demográficas, antropométricas y clínicas recolectadas fueron respectivamente: sexo, edad, grupo étnico, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), grado de exposición solar, etiología de la ERC pretrasplante, estadio de ERCT y tiempo desde el trasplante renal.

Se interrogó y confirmó por examen físico, el grado de exposición solar en manos, cara y brazos, y se clasificó en 3 niveles: nivel 1 (bajo) menos de 1 h por semana, nivel 2 (moderado) entre 1 a 3 h por semana y nivel 3 (adecuado) más de 3 h por semana⁸.

El IMC se obtuvo al aplicar la fórmula: $IMC = \text{peso (en kg)} / \text{altura (en m}^2\text{)}$, y se definió así: delgadez o bajo peso menor a 18,49, normal 18,5 a 24,99, sobrepeso 25,00 a 29,99, y obeso mayor de 30,00.

Las variables de laboratorio recolectadas fueron: creatinina, TFG calculada por fórmula MDRD⁹, calcio, fósforo, producto calcio \times fósforo ($Ca \times P$), albumina, PTH intacta (PTHi), fosfatasa alcalina, proteínas en orina de 24 h y niveles de vitamina D nativa (25 [OH]D o calcidiol) totales; estos últimos se determinaron con la técnica de electroquimioluminiscencia. También se anotó el resultado de la osteodensitometría registrado dentro del año de cuantificación de los niveles de vitamina D.

La ERC fue definida según los criterios de las Guías KDIGO del año 2013³ y se clasificó en estadios de acuerdo con la TFG estimada; los valores, expresados en mililitro/minuto fueron: 1: mayor a 90, 2: 60 a 90, 3a: 45 a 59, 3b: 30 a 44, 4: 15 a 29, y 5: menos de 15.

Los niveles de vitamina D nativa (25[OH]D) totales se definieron de acuerdo con la relación entre los niveles séricos de vitamina D, PTH y transporte intestinal de calcio según lo referenciado por la International Osteoporosis Foundation y National Osteoporosis Foundation 2005 y 2010^{10,11}, respectivamente, American Geriatrics Society Consensus¹² y National Osteoporosis Society¹³. 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 de 70 pg/ml se consideró compatible con hiperparatiroidismo secundario.

El informe de la osteodensitometría fue reportado de acuerdo con el T score en: normal (-1,0 o superior), osteopenia (entre -1,0 y -2,5) y osteoporosis (-2,5 o menor), de acuerdo con las recomendaciones de World Health Organization y NBHAWG^{14,15}.

Se anotaron los medicamentos que recibía el paciente en ese momento para su inmunosupresión, prevención y tratamiento de osteoporosis.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Caldas, vicerrectoría académica y comités de ética e investigación de RTS para Colombia. Se consideró sin riesgo según el artículo 11, capítulo 1 de la resolución N.º 008430 de 1993, del Ministerio de Salud de la República de Colombia, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Tipo de estudio

Analítico de corte transversal con revisión de historias clínicas.

Análisis estadístico

La información se recolectó en una base de datos diseñada en Excel, la cual fue diligenciada por los investigadores y su análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS 15.0v en español con licencia para la Universidad de Caldas.

Se incluyeron todos los pacientes atendidos en el programa postrasplante renal que cumplieran los criterios de inclusión y, por lo tanto, no se consideró necesario establecer muestreo.

Para dar cumplimiento a los objetivos, se utilizaron métodos estadísticos descriptivos como medidas de tendencia central, de dispersión (media, desviación estándar), frecuencias absolutas y relativas; el resumen de la información se presenta en cuadros o gráficos. Para establecer asociación

Tabla 1 – Características demográficas, antropométricas y de laboratorio de pacientes con ERCT

Variables	Estadio 1, n=8		Estadio 2, n=20		Estadio 3a, n=15		Estadio 3b, n=10		Estadio 4, n=3		Prueba F	Valor p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE		
Edad	31,6	14,7	46,8	10,9	45,1	10,9	48,1	10,3	55,0	10,3	3,66	0,01
Talla	1,61	0,12	1,61	0,09	1,63	0,08	1,7	0,07	1,6	0,06	1,95	0,11
Peso	58,7	12,92	64,4	12,1	66,1	15,1	72,4	18,9	76,1	7,4	1,45	0,23
IMC	22,2	4,14	24,7	3,5	24,9	5,7	25,7	5,6	30,8	0,8	1,99	0,11
Laboratorios												
Creatinina (mg/dl)	0,95	0,24	1,05	0,16	1,35	0,19	1,72	0,34	2,95	0,36	27,08	0,00
Calcio (mg/dl)	9,96	0,47	9,76	0,61	9,59	0,65	9,15	0,67	7,71	0,19	2,38	0,08
Fósforo (mg/dl)	3,46	0,73	3,46	0,64	3,42	0,88	3,67	0,83	3,47	0,61	0,56	0,64
Ca × P	34,68	8,3	32,5	6,62	32,8	8,74	33,91	9,0	33,6	5,3	0,16	0,9
Albúmina (g/dl)	4,57	0,42	4,46	0,34	4,44	0,33	4,07	0,21	4,08	0,4	4,66	0,005
Fosfatasa alcalina	98,39	64,4	78,2	18,36	82,25	39,14	133,4	89,0	62,1	9,75	3,09	0,35
Proteína orina 24 h	0,18	0,18	0,17	0,2	0,25	0,44	0,34	0,43	1,61	1,21	2,12	0,11
Niveles 25(OH)D ng/ml	27,8	9,0	28,3	11,7	27,8	18,8	23,6	8,97	26,4	11,5	0,23	0,92
TFG (ml/min)	94,21	24,66	72,0	10,11	53,8	4,92	39,18	5,0	19,67	2,2	41,14	0,00
PTHi	49,51	14,84	62,19	30,15	68,6	37,7	81,2	61,69	127,7	87,93	0,95	0,42
Etnia												
Mestizo	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	χ ²	Valor p
Mestizo	5	62,5	9	45,0	10	66,7	5	50,0	3	100,0	4,31	0,36
Blanco	2	25,0	11	55,0	5	33,3	4	40,0	0	0,0	2,82	0,42
Negro	1	12,5	0	0,0	0	0,0	1	10,0	0	0,0		

entre los valores de la vitamina D con los de laboratorio se utilizó la distribución de probabilidad F, y el criterio para determinar diferencias estadísticamente significativas fue el valor p de la prueba menor a 0,05; y para determinar la correlación se utilizó el método estadístico de regresión lineal, con su correspondiente coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

Se evaluaron 62 pacientes, de los cuales 6 se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión. De los 56 restantes, 29 (51,8%) eran hombres y 27 (48,2%) mujeres; el promedio de edad fue de $44,8 \pm 12,4$ años. Se obtuvo un promedio de peso de $66,1 \pm 14,6$ kg; un promedio de talla de $1,6 \text{ m} \pm 0,1 \text{ m}$ y un promedio del IMC de $24,9 \pm 4,8$. Con relación a la etnia, 32 (57,1%) pacientes eran mestizos, 22 (39,2%) de raza blanca y solo 2 (3,57%) de raza negra.

El tiempo en años transcurrido desde el trasplante fue en promedio de 10,5 años con una desviación estándar de 6,1 años.

El grado de exposición solar fue predominantemente de «nivel 1», 40 (71,4%) pacientes clasificaron en esta categoría, en el «nivel 2» se reportaron 15 (26,8%) pacientes y solo uno (1,79%) en «nivel 3».

Las principales etiologías que dieron lugar a la ERC previa al trasplante fueron: desconocida en 29 (55,3%) pacientes, nefropatía lúpica 7 (12,5%), nefropatía hipertensiva 5 (8,9%) y nefropatía diabética 4 (7,1%) pacientes. Veinte (35,7%) pacientes tenían ERCT estadio 2 y 15 (26,8%) estadio 3a; el resto, estadios 1, 3b y 4 (tabla 1).

La evaluación de los medicamentos utilizados evidenció que el 100% de los pacientes recibía un esteroide a baja dosis (prednisona o deflazacort), por lo tanto no se pudo aplicar análisis estadístico. Para los otros medicamentos se encontró que los pacientes recibían: 12 (21,4%) azatioprina, 22 (39,3%)

micofenolato mofetilo, y 20 (35,7%) micofenolato sódico. Con respecto a los mTOR, solo 3 (5,3%) pacientes recibían sirolimús y 7 (12,5%) everolimús. Para inhibidores de calcineurina, 16 (28,6%) ciclosporina y 26 (46,4%) tacrolimús. No se encontró asociación entre el tipo de medicamento inmunosupresor que recibían los pacientes y los niveles séricos de vitamina D.

Los resultados de los valores de vitamina D arrojaron que del total de los pacientes analizados, 20 (35,7%) tenían niveles normales de vitamina D, 36 (64,3%) niveles insuficientes y ninguno presentó déficit.

Solo para los pacientes con estadio 1 de ERCT se observó que el porcentaje de pacientes con niveles normales superaba el de los pacientes con niveles insuficientes (tabla 2), aunque al identificar la asociación de los resultados de la vitamina D con el estadio de ERCT se encontró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos, puesto que el valor p que arrojó esta prueba fue de 0,9207. Para la creatinina, TFG y albúmina, sí se encontró asociación, con diferencias estadísticamente significativas para los estadios (tabla 3).

Se encontró una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y las pruebas de creatinina, calcio, fósforo, Ca × P, albúmina, fosfatasa alcalina y proteínas en orina de 24 h. Mientras que para la TFG y PTHi la correlación fue positiva, aunque en todas las pruebas la correlación es muy débil puesto que sus coeficientes son muy bajos (tabla 3) (fig. 1).

Con respecto a la exposición solar, no se encontraron diferencias significativas entre los promedios de los niveles de vitamina D y los grados de exposición, teniendo presente que la mayoría de los pacientes se encontraban en el nivel 1 (71,4%). Similar situación ocurrió entre los resultados de la osteodensitometría. No se encontró correlación entre el grado de alteración ósea con los niveles de vitamina D, ya que los resultados arrojaron un valor superior al 5% (tabla 4).

Tabla 2 – Clasificación de niveles de vitamina D según estadios

Estadio	Normal > 30 ng/ml			Insuficiente 11-29 ng/ml			Total		
	N.º	%	Media	N.º	%	Media	N.º	%	Media
1	5	62,5	33,67	3	37,5	18,00	8	100,0	27,79
2	8	40,0	38,44	12	60,0	22,63	20	100,0	28,33
3a	3	20,0	55,33	12	80,0	20,88	15	100,0	27,77
3b	3	30,0	34,72	7	70,0	18,90	10	100,0	23,64
4	1	33,3		2	66,7	20,70	3	100,0	26,37
Total	20	35,7	39,20	36	64,3	20,80	56	100,0	27,20

Déficit: cero casos.

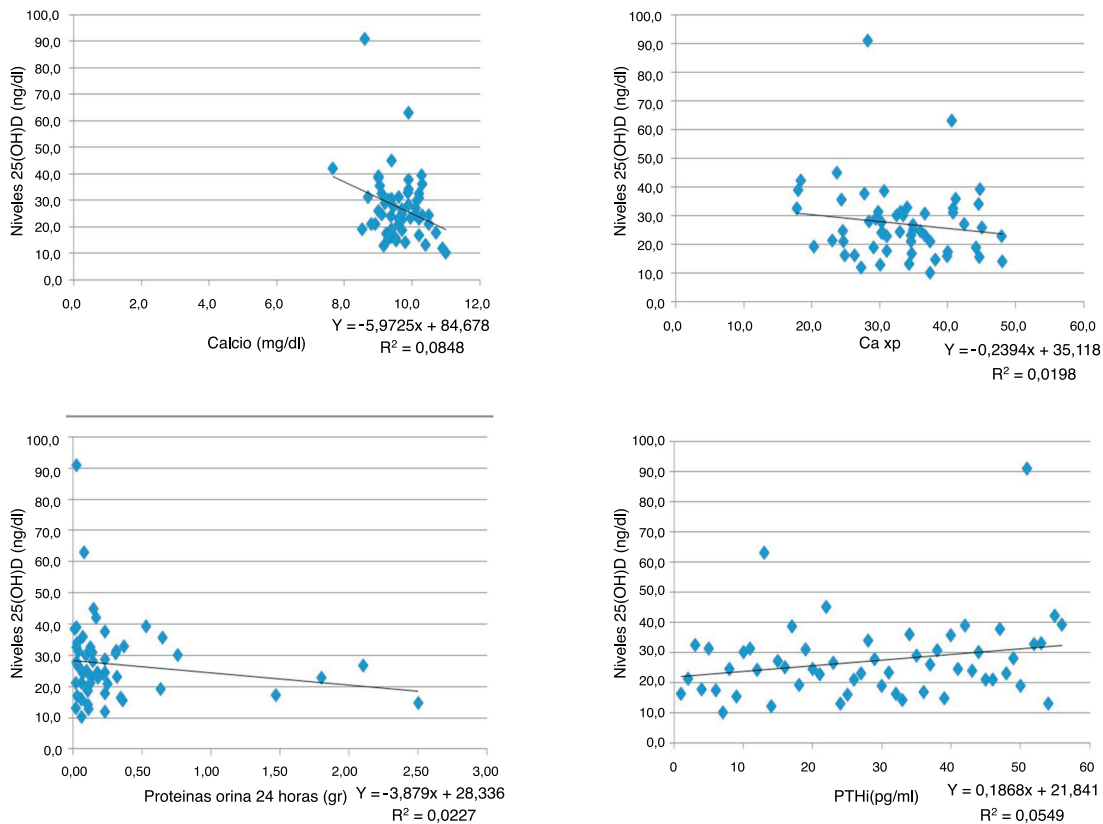


Figura 1 – Gráficas de correlaciones.

Tabla 3 – Correlación entre los niveles de vitamina D y las pruebas de laboratorios de las personas con enfermedad renal crónica

Prueba laboratorio	Correlación Pearson	Sig (Bilateral)	N.º
Creatinina	-0,031	0,818	56
Calcio	-0,289	0,031	56
Fósforo	-0,079	0,56	56
Ca x P	-0,139	0,305	56
Albúmina	-0,076	0,577	56
Fosfatasa alcalina	-0,093	0,494	56
Proteínas orina 24 h	-0,151	0,355	56
TFG por MDRD	0,068	0,617	56
PTHi	0,174	0,204	56

Solo en 5 (8,9%) pacientes se detectó terapia específica para la osteoporosis, en todos los casos con alendronato y por pocos meses de inicio. Para profilaxis de osteoporosis, se observó que 21 (37,5%) pacientes no recibían terapia, 5 (8,9%) recibían carbonato de calcio, 12 (21,4%) calcitriol y 18 (32,1%) la combinación de carbonato de calcio + calcitriol.

Discusión

Valores normales de 25 hidroxivitamina D (25[OH]D) o calcitriol son muy importantes en pacientes trasplantados renales para la adecuada generación renal de la forma activa de la vitamina D, el calcitriol⁵. Los niveles séricos normales son aquellos necesarios para inhibir la secreción de PTH y fluctúan entre 30 a 40 ng/ml^{10,11}. Bajos niveles de vitamina D son un factor de riesgo en la población general para

Tabla 4 – Resultados de osteodensitometría y promedio de niveles de vitamina D de las personas con enfermedad renal crónica

Resultados	N.º	%	Promedio vitamina D
Normal	23	41,07	25,3
Osteopenia	26	46,43	29,2
Osteoporosis	7	12,5	25,9
Total	56	100	27,2
Valor F	0,61		
Valor p	0,5467		

osteoporosis, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, infecciones, enfermedades autoinmunes, raquitismo, algunos tipos de cáncer y mayor mortalidad¹⁶⁻²¹.

En pacientes trasplantados renales también se ha observado que bajos niveles de vitamina D constituyen un factor de riesgo para diversas complicaciones entre las cuales resaltamos: 1) retraso en la función del injerto e incremento en el riesgo de rechazos agudos con pérdida acelerada en la función renal, fibrosis intersticial, atrofia tubular y baja TFG un año postrasplante²²⁻²⁵. La vitamina D puede afectar a la respuesta inmunitaria adaptativa e innata, modulando la respuesta alogénica²⁶, y posiblemente promueve la tolerancia por inducir células T reguladoras²⁷⁻²⁹. 2) Mayor tendencia a infecciones virales oportunistas tipo poliomavirus BK^{30,31}, e infecciones bacterianas (principalmente las que afectan al tracto urinario)³², pero no micóticas³³. A lo anterior puede colaborar el efecto estimulante de la vitamina D en las actividades antimicrobianas de los macrófagos³⁴⁻³⁶. 3) Mayor presencia de síntomas depresivos y fatiga^{37,38}. 4) Persistencia de hiperparatiroidismo secundario, con incremento en el riesgo de pérdida mineral ósea y fracturas^{39,40}. 5) Diabetes mellitus postrasplante como consecuencia de reducción en la secreción de insulina por las células beta, las cuales expresan receptores a la vitamina D⁴¹. 6) Riesgo de cáncer^{42,43}.

Los niveles séricos de vitamina D nativa han sido evaluados en diversos grupos poblacionales de pacientes trasplantados renales. Sus niveles se han reportado bajos en el 97% de ellos en Alemania, España, Inglaterra y Dinamarca⁴⁴⁻⁴⁷, estudios que fueron ejecutados en latitudes del norte donde la exposición solar es baja, por lo cual generalizar estos hallazgos a regiones tropicales es inapropiado. En Brasil, una región tropical, se observó hipovitaminosis D en el 65% de los pacientes trasplantados renales (53% insuficientes y 12% en déficit), afectando más a mujeres obesas⁴⁸. En otro estudio en ese mismo país la cifra fue del 80,7% en 83 pacientes estudiados⁴⁹. En Israel se detectaron niveles de vitamina D inadecuados en el 75% de 103 pacientes trasplantados renales, 52,4% en rango de insuficiencia y 23% en déficit⁵⁰. En Corea en 25 pacientes trasplantados renales los niveles de vitamina D nativa fueron bajos en el 40% de los pacientes⁵¹. Ausencia de modificación estacional en los niveles de vitamina D se describe en Irán en 96 trasplantados renales, pero en verano los pacientes evitaron la alta exposición solar y utilizaron protectores solares⁵². En India en 51 trasplantados renales solo un 8% tuvo niveles adecuados

de calcidiol, 33% insuficientes, 51% en déficit y 8% en déficit severo⁵³.

Los factores que a la fecha se consideran principalmente implicados en la detección de bajos niveles de vitamina D en pacientes trasplantados renales son: baja exposición solar, bajo consumo de alimentos ricos en vitamina D y el tipo de terapia inmunosupresora administrada. La baja exposición solar obedece a la recomendación general que se les da a estos pacientes de evitarla ante el riesgo de aparición de neoplasias de piel, principalmente con el consumo de terapia citostática representada por azatioprina y micofenolato⁵⁴⁻⁵⁷.

El bajo consumo de alimentos ricos en vitamina D radica en que la mayoría de los pacientes trasplantados tienen ERC, recomendándoseles bajo consumo de proteínas.

El tipo de inmunosupresión puede resultar importante en el metabolismo de la vitamina D. Los esteroides, por su capacidad de incrementar la actividad de la 24 hidroxilasa, pueden dar lugar a bajos niveles de vitamina D⁵⁸. Este último grupo de medicamentos ejerce efecto tóxico directo sobre los osteoblastos y osteocitos al inducir apoptosis e incrementar la actividad osteoclástica al elevar los niveles de RANK-L, y además reducen la absorción intestinal y tubular renal de calcio⁵⁹⁻⁶¹. El micofenolato y la azatioprina tienen efecto neutro sobre el metabolismo óseo y la vitamina D. Hay controversia con los inhibidores de calcineurina⁶²⁻⁶⁵, aunque pueden generar supresión del receptor renal de la vitamina D, aumentando las pérdidas urinarias de calcio⁶⁴. Los inhibidores mTOR no se ha visto que afecten a los niveles séricos de vitamina D^{64,66}.

En nuestro estudio, la prevalencia de niveles insuficientes de calcidiol fueron altos, excepto para los pacientes en estadio 1 de ERCT. Lo anterior está muy probablemente en relación con un menor tiempo postrasplante renal y más alta exposición solar pretrasplante, puesto que los efectos de la baja exposición solar y los efectos colaterales de la medicación inmunosupresora se hacen evidentes a largo plazo ante la vida media prolongada del calcidiol. La elevación progresiva de la PTH a medida que la TFG cae, y reducción en la albumina sérica pueden ser consecuencia de factores nutricionales, baja excreción renal de fosfatos, hipocalcemia y niveles insuficientes de vitamina D. Llama la atención la ausencia de correlación entre los niveles de vitamina D y los hallazgos en la osteodensitometría, lo que refleja las dificultades en su interpretación en pacientes con ERC, en los cuales en presencia de PTH alta es difícil concluir si los hallazgos son consecuencia de osteodistrofia renal con sus variedades o de una real osteoporosis.

Nuestro estudio cuenta con la fortaleza de ser el primer informe que se da en nuestro país de los hallazgos relatados. Limitaciones son el bajo número de pacientes y la carencia de seguimiento a largo plazo.

Conclusiones

Bajos niveles de vitamina D se presentan en un alto porcentaje de pacientes trasplantados renales, en todos los estadios de su ERCT, y podrían ser un factor muy importante en la generación de osteoporosis e hiperparatiroidismo secundario. Se recomienda que, a todos los pacientes trasplantados renales,

se les evalúen los niveles de 25(OH)D, independientemente de su TFG.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11:2093-109.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725-30.
- 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.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
- Bosworth C, de Boer IH. Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Sem Nephrol*. 2013;33:158-68.
- Restrepo CA, Aguirre JV. Niveles de vitamina D (25[OH]D) en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 2 a 5. *Colomb Med*. 2016;47:160-6.
- KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009; 72 Suppl 113:S100-S110.
- 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. *Hemod 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.
- 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;21:1151-4.
- American Geriatrics Society Work group 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.
- WHO Technical Report Series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization. Geneva 1994. Disponible en: apps.who.int/iris/bitstream/10665/39142/1/WHO_TRS_843_eng.pdf.
- Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al., The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014;25:1439-43.
- Dusso A, Gonzáles EA, Martín KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25: 647-55.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:1005-15.
- 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.
- Kim H, Kang S-W, Yoo T-H, Kim MS, Kim YS, et al. The impact of pretransplant 25- hydroxy vitamin D deficiency on subsequent graft function: An observational study. *BMC Nephrol*. 2012;13:22.
- Falkiewicz K, Boratynska M, Speichert-Bidziska B, Magott-Procelewska M, Biecek P, Patrzalek D, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency predicts poorer outcome after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41:3002-5.
- Obi Y, Hamano T, Ichimaru N, Tomida K, Matsui I, Fujii N, et al. Vitamin D deficiency predicts decline in kidney allograft function: A prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:527-35.
- Zimmerman D, House AA, Kim SJ, Booth RA, Zhang T, Ramsay T, et al. The risk of acute rejection following kidney transplant by 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D Status: A prospective cohort study. *Can J Kidney Health Dis*. 2017;4:1-10.
- Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm*. 2011;86:23-62.
- Courbebaisse M, Souberbielle JC, Thervet E. Potential nonclassical effects of vitamin D in transplant recipients. *Transplantation*. 2010;89:131-7.
- Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol*. 2001;167:1945-53.
- Cockwell P. Chemoattraction of T cells expressing CCR5 CXCR3 and CX3CR1 by proximal tubular epithelial cell chemokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17: 734-44.
- Rech MA, Fleming JN, Moore CL. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2014;12:95-100.
- Saber A, Fotuhi F, Rostami Z, Einollahi B, Nemati E. Vitamin D levels after Kidney transplantation and the risk of cytomegalovirus infection. *Nephro Urol Mon*. 2015;7:e29677.
- Kwon YE, Kim H, Oh HJ, Park JT, Han SH, Ryu DR, et al. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for urinary tract infections after renal transplants. *Medicine*. 2015;94: e594.
- Park YJ, Kim SU, Lee KH, Lee JH, Kwon E, Jung HY, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of bacterial infections after kidney transplantation. *Korean J Intern Med*. 2017;32:505-13.
- Gavison R, Bar-Shavit Z. Impaired macrophage activation in vitamin D3 deficiency: Differential in vitro effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on mouse peritoneal macrophage functions. *J Immunol*. 1989;143:3686-90.

35. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*. 2004;173:2909-12.
36. Kalluri HV, Sacha LM, Ingemi AI, Shullo MA, Johnson HJ, Sood P, et al. Low vitamin D exposure is associated with higher risk of infection in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31, <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12955>. Epub 2017 Apr 4.
37. Ozkayar N, Altun B, Ulusoy S, Yildirim T, Halil M, Yilmaz R, et al. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in renal transplant recipients. *Int J Psychiatry Med*. 2014;47:141-5.
38. Han B, Wu X, Guo Y. Improvement of fatigue after vitamin D supplementation in kidney transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96, e6918.
39. Neves CL, dos Reis LM, Batista DG, Custodio MR, Gracioli FG, Martin RC, et al. Persistence of bone and mineral disorders 2 years after successful kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96:290-6.
40. Rathi M, Kumar D, Bhadada SK, Khandelwal N, Kohli H, Jha V, et al. Sequential changes in bone biochemical parameters and bone mineral density after renal transplant. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2015;26:671-7.
41. Le Fur A, Fournier MC, Gillaizeau F, Masson D, Giral M, Cariou B, et al. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for PTDM after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2016;29:207-15.
42. Ducloux D, Courivaud C, Bamouli J, Kazory A, Dumoulin G, Chalopin J-M. Pretransplant serum vitamin D levels and risk of cancer after renal transplantation. *Transplantation*. 2008;85:1755-9.
43. Ugalde-Altamirano J, Álvarez Villegas D, Revuelta I, Coloma A, Torregrosa JV. Relationship between vitamin D blood levels and cancer development in renal transplant patients: A case-control study. *Transplant Proc*. 2016;48:2959-61.
44. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-Hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:526-9.
45. Marcen R, Ponte B, Rodríguez-Mendiola N, Fernández-Rodríguez A, Galeano C, Villafruela JJ, et al. Vitamin D deficiency in kidney transplant recipients: Risk factors and effects of vitamin D₃ supplements. *Transplant Proc*. 2009;41:2388-90.
46. Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:2546-52.
47. Ewers B, Gasbjerg A, Moelgaard C, Frederiksen AM, Marckmann P. Vitamin D status in kidney transplant patients: Need for intensified routine supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:431-7.
48. Baxmann AC, Menon VB, Medina-Pestana JO, Carvalho AB, Ita Heilberg IP. Overweight and body fat are predictors of hypovitaminosis D in renal transplant patients. *Clin Kidney J*. 2014;8:49-53.
49. Poli de Figueiredo SM, Magalhães AO, Malafrente P, de Souza JF, Sens YA. Prevalence of hypovitaminosis D and the different-dose cholecalciferol supplementation effects on renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27:929-35.
50. Eyal O, Aharon M, Safadi R, Elhalel DE. Serum vitamin D levels in kidney transplant recipients the importance of an immunosuppression regimen and sun exposure. *IMAJ*. 2013;15:628-33.
51. Lee HH, Kim AJ, Ro H, Jung JY, Chang JH, Chung W, et al. Sequential changes of vitamin D level and parathyroid hormone after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48:897-9.
52. Nazemian SS, Sabbaq MG, Nazemian F, Salehi M, Sani FM. Assessment of circannual rhythm in plasma level of vitamin D among kidney transplant recipients in Mashhad. *IJKD*. 2016;10:224-7.
53. Aggarwal M, Sahoo SP, Bhandari HS, Kriplani J, Mithal A. Prevalence of vitamin D deficiency in postrenal transplant patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:274-6.
54. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
55. Randle HW. The historical link between solid-organ transplantation, immunosuppression, and skin cancer. *Dermatol Surg*. 2004;30:595.
56. Ducloux D, Courivaud C, Bamouli J, Kazory A, Dumoulin G, Chalopin JM. Pretransplant serum vitamin D levels and risk of cancer after renal transplantation. *Transplantation*. 2008;85:1755-9.
57. Reichrath J. Dermatologic management, sun avoidance and vitamin D status in organ transplant recipients (OTR). *J Photochem Photobiol B*. 2010;101:150-9.
58. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37:415-31.
59. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18:1319-28.
60. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann NY Acad Sci*. 2002;966:73-81.
61. Kogianni G, Mann V, Ebetino F, Nuttall M, Nijweide P, Simpson H, et al. Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis. *Life Sci*. 2004;75:2879-95.
62. Grenet O, Bobadilla M, Chibout SD, Steiner S. Evidence for the impairment of the vitamin D activation pathway by cyclosporine A. *Biochem Pharmacol*. 2000;59:267-72.
63. Reichel H, Grüssinger A, Knehans A, Kühn K, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Long-term therapy with cyclosporin A does not influence serum concentrations of vitamin D metabolites in patients with multiple sclerosis. *Clin Invest*. 1992;70:595-9.
64. Lee CT, Ng HY, Lien YH, Lai W, Wu MS, Lin CR, et al. Effects of cyclosporine, tacrolimus and rapamycin on renal calcium transport and vitamin D metabolism. *Am J Nephrol*. 2011;34:87-94.
65. Filipova JJ, KiZlatkova BK, Dimitrova EP, Svinarov D. Relationship between vitamin D status and immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2015;29:331-5.
66. Baslov K, Katalinic L, Kes P, Spasovski G, Smalcelj R, Basic-Jukic N. What is the impact of immunosuppressive treatment on the post-transplant renal osteopathy? *Int Urol Nephrol*. 2014;46:1019-24.