



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TITULO

**“NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
RENAL CRONICA DE ETIOLOGIA DIABETICA Y NO DIABETICA”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE

**NEFROLOGIA**

P R E S E N T A

***DRA. ANA ELIZABETH PADILLA CORRAL***

ASESOR

**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS**

---

México, Distrito Federal.

Febrero 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

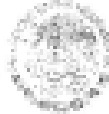
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS  
ASESOR DE TESIS  
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA**



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 28/06/2013

**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Niveles de vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica de etiología diabética y no diabética**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
S-2013-3601-03

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

## **DEDICATORIAS**

---

A mis padres por apoyarme y permitirme ser lo que soy y llegar hasta aquí

A mi novio por hacer realidad mi sueño y estar conmigo en los momentos difíciles de mi vida.

A todos mis profesores que han confiado en mi y me han motivado a avanzar a pesar de las dificultades

#### **DATOS DEL ALUMNO**

Apellido paterno: Padilla  
Apellido materno: Corral  
Nombre (s): Ana Elizabeth  
Medico Residente del quinto año de  
Nefrología del hospital de especialidades  
"Bernardo Sepúlveda"  
Teléfono: 56 27 69 00 ext. 21753  
Correo electrónico: padilla.anaelizabeth02@gmail.com  
Facultado o escuela: Facultad de Medicina  
Carrera: Nefrología

#### **DATOS DEL ASESOR**

Apellido paterno: Trinidad  
Apellido materno: Ramos  
Nombre (s): Pedro  
Cargo: Jefe de servicio de Nefrología y Profesor  
Titular de Nefrología del hospital de especialidades "Dr.  
Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"  
**Teléfono:** 56 27 69 00 ext. 21753  
**Correo electrónico:** ptrinidad10@hotmail.com

#### **DATOS DE LA TESIS**

Título: Niveles de Vitamina D en pacientes con  
enfermedad renal crónica de etiología  
diabética y no diabética  
No de páginas: 26  
Año: 2014

## INDICE

---

Resumen.....	7
Introducción.....	9
Justificación.....	15
Planteamiento del problema.....	16
Hipótesis.....	16
Objetivo.....	17
Material y métodos.....	17
Análisis estadístico.....	18
Consideraciones éticas.....	19
Resultados.....	19
Discusión.....	22
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24

## RESUMEN

---

**Introducción:** La principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), son los ECV, con una mortalidad en hemodiálisis crónica de 10 a 20 veces mayor a la observada en la población general. En prediálisis se ha encontrado que la mitad de los enfermos en estadio 4 fallecen antes de ingresar a un programa de diálisis crónica. Uno de los mecanismos que explican en parte este exceso de mortalidad cardiovascular son las alteraciones del metabolismo mineral y óseo, en las cuales el déficit de 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD<sub>3</sub> (calcitriol) tiene un rol importante por la falta de activación de sus receptores (RVD) a nivel cardiovascular además de su participación en la génesis del hiperparatiroidismo secundario. Aunque la disminución en la actividad de 1 $\alpha$ -hidroxilasa renal (CYP27B1) en la progresión de la ERC es el factor principal en el déficit de calcitriol, no es el único, existen otros factores como la deficiencia de sustrato (25-OH-vitD<sub>3</sub> o calcidiol), el incremento en el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) y el catabolismo aumentado del calcidiol y calcitriol por la enzima 24 hidroxilasa (CYP24) que pueden contribuir a este déficit hormonal. En nuestro medio la causa más frecuente de ERC es la nefropatía diabética hasta en un 50% de los casos, y que explica los ECV, en los que la deficiencia de vitamina D podría estar involucrada. Se desconoce si existen diferencias en los niveles sanguíneos de 25-OH-vitD<sub>3</sub> entre pacientes con ERC de etiología diabética y no diabética.

**Material y métodos:** En el presente estudio transversal analítico se incluyeron a pacientes de ambos géneros, de 17 a 65 años de edad, con diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadios prediálisis (3 a 5a de K/DOQI) de etiología diabética y no diabética con filtración glomerular estable en los últimos tres meses estimada por la fórmula CKD-EPI. Se excluyeron a pacientes con proteinuria  $\geq$  a 3.5 g/m<sup>2</sup>/sc, hiperparatiroidismo primario, embarazadas, en lactancia o en puerperio, síndrome de malabsorción intestinal, raza negra, daño hepático, con neoplasia de cualquier tipo, ingesta crónica de fenitoína, corticoesteroides, rifampicina y estrógenos. Se eliminaron a aquellos pacientes en los que no fue posible obtener la toma de muestra y/o resultados. Se determinaron en sangre niveles de 25-OH-vitD<sub>3</sub> para clasificarlos en normales,



insuficiencia y deficiencia, PTH intacta, calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina total, pruebas de funcionamiento hepático, hemoglobina glucosilada (en pacientes diabéticos), proteína C reactiva de alta sensibilidad, estado ácido base. Se suspendió 7 días antes de la obtención de la muestra los medicamentos que intervinieran en el metabolismo mineral óseo (análogos de la vitamina D, quelantes de fósforo, activadores de los receptores de calcio y suplemento de calcio). Todas las muestras fueron tomadas en verano. Los pacientes se clasificaron en dos grupos [grupo 1 (diabéticos) y grupo 2 (no diabéticos)]. **Análisis estadístico:** Los resultados se expresaron en medias,  $\pm$  DE y porcentaje, se utilizaron las pruebas *t* student y/o U-Mann Whitney de acuerdo a la distribución de las variables.

**Resultados.** Se incluyeron un total de 26 pacientes, nueve con ERC secundaria a nefropatía diabética (34.6 %) y 17 con ERC de etiología no diabética (65.3 %). Todos los pacientes fueron latinos, el 96.1% residen en el Distrito Federal, la edad promedio de los pacientes diabéticos y no diabéticos respectivamente fue de  $48.4 \pm 11.9$  vs  $38.4 \pm 12.7$  años (*P* NS), en ambos grupos predominó el género femenino, aun más en el grupo 1 que en el grupo 2 (88.9% vs 64.7%, *P* = 0.03), se encontró mayor número de mujeres menopáusicas en el grupo 1 (33.3% vs 8.3%, *P* = 0.007), la FG fue de  $22.1 \pm 7.6$  vs  $24.6 \pm 14.3$  ml/min en el grupo 1 y 2 respectivamente (*P* NS). El tiempo de evolución de la ERC fue mayor en el grupo 2 que en el grupo 1,  $66.3 \pm 55.9$  vs  $23.6 \pm 15.9$  meses (*P* = 0.04), sin embargo el grupo 1 recibió más medicamentos que intervienen con el metabolismo mineral óseo (25% vs 23.5%, grupo 1 y grupo 2 respectivamente, *P* = 0.01). El promedio de vitamina D en el grupo 1 fue menor que el del grupo 2,  $12.6 \pm 11.2$  vs  $18.8 \pm 6.98$  ng/ml respectivamente (*P* = 0.02), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los demás valores bioquímicos de ambos grupos incluyendo PTH. Solo un paciente de cada grupo presentó niveles de calcidiol en valor normal, en los pacientes del grupo 2 predominaron los niveles de calcidiol en rango de insuficiencia (64.7% vs 22.2%), mientras el grupo 1 tuvo niveles de calcidiol en rango de deficiencia, (66.6% vs 29.4%).

**Conclusión.** Los pacientes con ERC de etiología diabética comparados con los de etiología no

diabética tienen menor nivel de calcidiol, con predominio en rangos de deficiencia, aun con menor tiempo de evolución de la ERC. No se descarta que la mayor prevalencia de mujeres menopáusicas en esta población diabética contribuya a estos hallazgos además de mayor ingesta de suplementos de calcio y calcitriol en los diabéticos. Los resultados del presente estudio demandan la suplementación ya sea de ergocalciferol, colecalciferol y/o calcidiol en pacientes con ERC en requerimientos ya descritos.

## INTRODUCCION

---

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública mundial, con un aumento creciente de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). La gravedad de la enfermedad renal crónica (ERC) se clasifica en cinco estadios de acuerdo con el nivel de filtrado glomerular (FG) según la definición y clasificación de la guía K/DOQI del 2002: estadio 1 FG mayor o igual a 90ml/min, estadio 2 FG de 60 a 89ml/min, estadio 3 FG de 30 a 59ml/min, estadio 4 de 15 a 29ml/min y el estadio 5 con un FG menor a 15 ml/min/1.73 agregando según lo dictan las guías KDIGO del 2005 la letra "a" si no se encuentra con diálisis y "d" si se encuentra con terapia de reemplazo renal<sup>1</sup>. En nuestro país se estima una incidencia y prevalencia de pacientes con IRC de 346 y 929 casos por millón de habitantes respectivamente<sup>2</sup>. La causa de IRC más común es la diabetes mellitus en un 48,5%<sup>2</sup>. Lo mismo sucede en países latinoamericanos y en países desarrollados como Estados Unidos donde la población con ERC pre-diálisis se ha estimado en 16 millones; destaca en esta población que <10% de los sujetos con filtración glomerular (FG) menor a 60 ml/min desconocían su condición<sup>3</sup>.

Las principales causas de morbi mortalidad en los pacientes con ERC e IRC son los ECV y los procesos infecciosos, en nuestro medio consideramos que estos últimos en IRC en fase sustitutiva son la principal causa<sup>4</sup>. La mortalidad en hemodiálisis crónica es 10-20 veces mayor a la

observada en la población general<sup>5</sup>. Un estudio de seguimiento de pacientes con ERC previo a diálisis permitió observar que la mitad de los enfermos en estadio 4 (FG entre 30 y 15 ml/min) fallecían antes de ingresar a un programa de diálisis crónica<sup>6</sup>. Las causas que explican los ECV son los factores clásicos en la población general como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, obesidad y los factores emergentes inherentes a la ERC y a los derivados de los tratamientos de sustitución renal que incluyen la aterosclerosis acelerada, la inflamación urémica, estrés oxidativo, hiperhomocisteinemia, sobrecarga de volumen, anemia y las alteraciones en el metabolismo óseo mineral que incluyen las alteraciones bioquímicas en los niveles de PTH, calcio y fósforo, las calcificaciones vasculares y a la enfermedad ósea<sup>4</sup>.

En el desarrollo de las alteraciones del metabolismo óseo mineral los trastornos del metabolismo de la vitamina D juegan un papel importante, incluso se ha observado que hasta el 85% de los pacientes con ERC tienen niveles insuficientes de 25-hidroxivitamina D3 (< 30 ng/ml). Una de las alteraciones metabólicas que se observan desde etapas tempranas de la ERC es el hiperparatiroidismo secundario (HPTS). Se ha demostrado que en pacientes con FG de 50ml/min existe ya incremento en los niveles de hormona paratiroidea (PTH). La retención de fósforo intra y extracelular y la deficiencia en la síntesis de 1,25-dihidroxivitaminaD (1,25(OH)<sub>2</sub>vitD3 o calcitriol) explican la patogenia del HPTS además de la resistencia a la acción calcémica de la PTH. La retención de fósforo contribuye a través de diferentes mecanismos en el aumento de la síntesis y secreción de PTH, por un lado disminuye la acción de la 1- $\alpha$  hidroxilasa y por ende la conversión de 25-hidroxivitamina D3 (25-OH-VitD3, calcidiol o calcifediol) a 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD3, por el otro lado el fósforo estimula en forma directa a la célula paratiroidea para la síntesis y secreción de PTH por mecanismos aun en investigación, además de contribuir en la resistencia a la acción calcémica de la PTH. Es conveniente mencionar que la retención de fósforo en la ERC es debida al aporte dietético no ajustado a la FG y por la pérdida progresiva de la función excretora la cual se hace más evidente cuando la FG es menor a 30ml/min.

La deficiencia de la 1,25(OH)<sub>2</sub>vitD3 es progresiva y se observa con la evolución de la ERC por la

pérdida del parénquima renal, entre otras causas que contribuyen a una menor síntesis de este metabolito están la retención de fósforo, acidosis metabólica, hipercalcemia, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y la deficiencia de su sustrato 25-OH-VitD3. La participación del déficit de calcitriol en el desarrollo del HPTS es a través de la disminución en la absorción intestinal de calcio con hipocalcemia secundaria, en el aumento en la resistencia de la acción calcémica de la PTH y por la menor expresión de sus propios receptores en el tejido glandular paratiroideo con el aumento en la transcripción del RNAm de la PTH con mayor síntesis y secreción de esta hormona.

El impacto clínico de la HPTS no solo es a nivel del metabolismo mineral óseo sino que debido a que los receptores de la vitamina D se encuentran a nivel sistémico (sistema endocrinológico, cardiovascular, respiratorio, nervioso, etc), su déficit implica múltiples manifestaciones, de las más conocidas es a nivel hematológico como causa no infrecuente de anemia por efectos directos de la PTH en la eritropoyesis, en la lisis del eritrocito e indirectamente por la fibrosis medular<sup>4</sup>. Massry SG y col. han demostrado también el efecto del HPTS en la disfunción celular de linfocitos T, B y polimorfonucleares que en parte explica la susceptibilidad de los pacientes a procesos infecciosos<sup>7</sup>, además la falta de activación de los receptores de vitamina D (RVD) como se ha demostrado propicia mayor descontrol metabólico, activa el sistema renina angiotensina conduciendo a hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, además en un estudio reciente se encontró que la vitamina D suprime la migración de macrófagos y revierte el metabolismo aterogénico en pacientes con diabetes mellitus tipo (DM)<sup>28</sup>, por lo que esto pudiera explicar cómo su déficit contribuye a la mortalidad por causas infecciosas y cardiovasculares que son las principales en nuestro medio como se menciono previamente.

En cuanto a la DM que es la causa principal de ERC se ha encontrado en estudios previos que los pacientes diabéticos tienen menores niveles de PTH que los no diabéticos, dentro de los factores que explican este comportamiento en el metabolismo mineral es que la misma insulina e hiperglucemia modulan de forma negativa la liberación de PTH, además de que la enfermedad vascular en el diabético provoca fibrosis paratiroidea conduciendo a menor secreción de PTH aun

en estados de hipocalcemia conduciendo a enfermedad ósea adinámica. Sin embargo, y con independencia de los niveles de PTH, se ha evidenciado una disminución de la superficie osteoblástica y de la tasa de formación ósea en modelos de experimentación animal<sup>9, 10</sup>.

En un estudio realizado en nuestra población se midieron en pacientes IRC con antecedente previo de diálisis peritoneal y transferidos a hemodiálisis por cavidad abdominal no útil para diálisis peritoneal por procesos no infecciosos se observó que los pacientes con IRC de etiología diabética tienen menor nivel de calcidiol que los no diabéticos ( $8.4 \pm 7.31$  vs  $9.9 \pm 4.9$  ng/ml respectivamente, P 0.042) (datos aun no publicados).

### **Metabolismo de la vitamina D**

La vitamina D3 o colecalciferol se genera en la piel de animales superiores por efecto de los rayos ultravioletas de la luz solar, a partir del 7-deshidrocolesterol. Un proceso parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D2 o ergocalciferol. Hay pocos alimentos ricos en vitamina D (huevos, algunos pescados marinos como la sardina y atún, leche, manteca, hongos). Sea cual sea el origen de la vitamina D circulante (alimentario, cutáneo o farmacológico), pasa a la circulación sanguínea como complejo unida a su proteína de unión (DBP, por sus siglas en inglés binding protein) y durante su paso por hígado es hidroxilada en posición 25 por medio de la enzima microsomal 25 hidroxilasa (**CYP2R1**) saliendo de nuevo la circulación en casi el 90% como complejo D3-DBP. Una vez en el riñón este complejo es filtrado en el glomérulo al túbulo proximal donde es tomado por los receptores tubulares megalina y cubilina. Siendo posteriormente el sustrato de la 1-alfa hidroxilasa (enzima mitocondrial **CYP27B1**), que la convierte en 1- alfa, 25-dihidroxitamina D, 1,25 (OH)D3, calcitriol u “hormona D”, que es el metabolito activo. Esta reacción resulta estimulada por la hormona PTH, los estrógenos y la hipofosfatemia, entre otros factores, y resulta inhibida por su propio producto –el calcitriol–, la calcitonina, el fósforo y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23). La 1,25 (OH) D3 es entregada a los tejidos blanco ligada al complejo D3-DBP, donde se une al RVD para regular una amplia variedad de genes.

La vitamina D se almacena en los tejidos, sobre todo en hígado, músculos y grasa. Las personas que se exponen poco al sol, las de piel oscura y los obesos tienen mayor probabilidad de sufrir hipovitaminosis D.

El RVD y la 1-alfa hidroxilasa están expresados en casi todos los tejidos humanos, lo que se sugiere un papel más allá de su función en el metabolismo óseo (antiinflamatorio, antifibrótico e inmunomodulador<sup>3</sup>). Un déficit en la activación del RVD se observa previsiblemente en un amplio número de enfermedades, incluidas las renales y cardiovasculares. El RVD tiene un papel esencial en la salud cardiovascular. No solo inhibe marcadores inflamatorios, sino que además modula la respuesta inmune e induce una regulación a la baja de la renina. El RVD es también importante en la estimulación del remodelado de los cardiomiocitos y en la regulación de sus marcadores de hipertrofia, lo cual está íntimamente relacionado con la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en pacientes en hemodiálisis (HD). La falta de activación del RVD es un factor común en la ECV y la ERC, esta falta de activación del RVD se ha asociado a: HPTS, proteinuria y calcificación e inflamación vascular e hipertrofia ventricular izquierda.

Además de la regulación de la vitamina D por los factores mencionados previamente (PTH, estrógenos, hipofosfatemia, por su propio producto –el calcitriol–, la calcitonina, el fósforo y el FGF-23), la vitamina D cuenta con un sistema enzimático de catabolismo el cual tiene como función prevenir intoxicación tisular por dicha vitamina. Esta función catalítica es realizada por la 24 hidroxilasa (**CYP24A1**) la cual es una enzima mitocondrial que depende la NADPH, adrenonexin, y de la adrenonexin reductasa para su actividad, su función es catalizar la 25(OH)D a 24,25,26,27-tetranor-23 hidroxivitamina D y 1,24(OH)2D a ácido calcitroico (o a través de una segunda vía a 23,26-lactones) esto a través de múltiples hidroxilaciones. Además estudios farmacocinéticas y epidemiológicos de 24,25 dihidroxivitamina D, el producto más abundante del catabolismo de la 25 (OH)D por la CYP24A1 sugiere que en la ERC el catabolismo de la vitamina D también está reducido<sup>11</sup>.

## **Hipovitaminosis de vitamina D**

El calcidiol se encuentra en suero en concentraciones del orden de ng/mL, mientras que el calcitriol está en cantidades de pg/mL. El metabolito que se usa para evaluar el *status* de vitamina D corporal es el calcidiol, sobre todo porque aun en situaciones de hipovitaminosis severa, el nivel de calcitriol se mantiene dentro del rango normal, a expensas del HPTS<sup>2</sup>. Diferentes estudios observacionales en pacientes con ERC han mostrado que no sólo los niveles de calcitriol se encuentran disminuidos, sino también existe un importante número de enfermos, hasta 86%, con insuficiencia de calcidiol e incluso, en un estudio se observó que 14% y 26% de los pacientes en estadios 3 y 4 respectivamente tenían franca deficiencia (<10 ng/ml)<sup>12</sup>. Ambas situaciones han sido asociadas a progresión de ERC y riesgo aumentado de mortalidad en estadios 3-4 de ERC<sup>13</sup>. La administración oral o inyectable de vitamina D y/o agonistas del receptor de vitamina D (ARVD) en pacientes en diálisis como en estadios 3-4 ha sido correlacionado con mejoría en la supervivencia<sup>14, 15</sup>.

Los rangos normales de vitamina D son variables en la literatura, para algunos autores como Chapuy y col. el rango de suficiencia debe ser superior a 31 ng/mL, y se basan en un estudio poblacional de adultos donde se observó elevación de los niveles circulantes de PTH (superiores a 36 pg/mL) en los sujetos con niveles de vitamina D inferiores al descrito<sup>4</sup>. A iguales conclusiones se arribó en Boston en el estudio poblacional de pacientes hospitalizados<sup>16</sup>. Trabajos más modernos confirman que los niveles de PTH aumentan conforme disminuyen los niveles de 25(OH)D por debajo de 39 ng/ml<sup>17</sup>. Se ha encontrado que con niveles menores de 10ng/ml los pacientes tienen manifestaciones clínicas de HPTS, por lo que en base a estos estudios en las guías de práctica clínica de nefrología se determina como rango normal de calcidiol un valor igual o mayor a 30ng/ml, insuficiencia de 15 a 29ng/ml y deficiencia menor de 15ng/ml.

## **Rol del FGF-23**

El FGF-23 es un factor sintetizado por el osteocito estimulado por hiperfosfatemia. Al igual que PTH, el FGF-23 determina pérdida urinaria de fósforo o acción fosfatúrica, por decremento de la presencia de cotransportadores sodio/fosfato NaPi-2A en la superficie apical de las células del

túbulo proximal. Sin embargo, a diferencia de PTH disminuye los niveles de calcitriol por dos mecanismos básicos, inhibe a la  $1\alpha$ -hidroxilasa e induce transcripción de la CYP24A1 en el riñón<sup>18</sup>. En el estudio transversal de Levin et al<sup>19</sup>, se demostró que el descenso de calcitriol ocurría precozmente en la ERC, antes de que se elevara la PTH y que los niveles de fósforo sérico se mantenían normales hasta muy avanzada la ERC. Que la disminución del calcitriol no es dependiente de un déficit de sustrato podemos entenderlo ahora como consecuencia de una elevación del FGF-23 con el fin de mantener regulado el fósforo sérico como se demostró por otros autores<sup>20</sup>. Shigematsu et al estudiaron 62 pacientes pre-diálisis<sup>21</sup> y los dividieron en 3 grupos dependiendo de su filtrado glomerular: Grupo I: >80 ml/min, Grupo II: 80 a 30 ml/min, Grupo III: <30 ml/min. Los niveles séricos de FGF-23 se midieron utilizando un ensayo ELISA de doble anticuerpos que no detecta los fragmentos biológicamente inactivos que se acumulan en insuficiencia renal. Los niveles de FGF-23 se incrementaron exponencialmente con la disminución de la depuración de creatinina<sup>22</sup>. También se observó una correlación estrecha de los niveles séricos de FGF-23 con los niveles de PTH intacta, mientras que con calcitriol se encontró una correlación exponencial negativa, se ha asociado esta correlación negativa a disminución de la actividad de la 1-alfa hidroxilasa así como incremento de la actividad de la 24 hidroxilasa. El estudio de Gutiérrez et al en 80 pacientes con ERC<sup>23</sup> concluyó que el incremento de FGF-23 a medida que la ERC avanza contribuye a mantener los niveles normales de fósforo a costa de un empeoramiento en el déficit de calcitriol.

## JUSTIFICACIÓN

---

La principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), son los eventos cardiovasculares (ECV). En prediálisis se ha encontrado que la mitad de los enfermos en estadio 4 fallecen antes de ingresar a un programa de diálisis crónica. Uno de los mecanismos que explican en parte este exceso de mortalidad cardiovascular son las alteraciones del metabolismo mineral y óseo, en las cuales el déficit de calcitriol tiene un rol importante por la falta de activación de sus



receptores (RVD) a nivel cardiovascular además de su participación en la génesis del HPTS. Aunque la disminución en la actividad de  $1\alpha$ -hidroxilasa renal en la progresión de la ERC es el factor principal en el déficit de calcitriol, no es el único, existen otros factores como la deficiencia de sustrato (25-OH-vitD3 o calcidiol), el incremento en el factor de crecimiento FGF-23 y el catabolismo aumentado del calcidiol y calcitriol por la enzima 24 hidroxilasa que pueden contribuir a este déficit hormonal. En nuestro medio la causa más frecuente de ERC es la nefropatía diabética hasta en un 50% de los casos, y que explica los ECV, en los que la deficiencia de vitamina D podría estar involucrada. Se desconoce si existen diferencias en los niveles sanguíneos de 25-OH-vitD3 entre pacientes con ERC de etiología diabética y no diabética.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

¿Existen menores niveles séricos de 25-OH-vitD3 entre los pacientes con ERC de etiología diabética y no diabética?

## **HIPOTESIS**

---

Los pacientes con ERC diabética tienen menor nivel sérico de 25-OH-vitD3 que la no diabética.

## OBJETIVO

---

Comparar los niveles séricos de 25-OH-vitD3 entre los pacientes con ERC diabética y no diabética.

## MATERIAL Y METODOS

---

Se incluyeron pacientes adultos con ERC estadio 3, 4 y 5a de K/DOQI de etiología diabética y no diabética con FG estimada con la formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration)<sup>24</sup> estable (variación de <0.3 mg/dl de creatinina basal) de la consulta externa de nefrología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, de ambos géneros, de 17 a 65 años de edad, con proteinuria en 24hrs en rango no nefrótico (menor a 3.5 g/m<sup>2</sup>/sc) y que contaran con expediente clínico que contenga las variables de estudio. Se excluyeron a pacientes con proteinuria  $\geq$  a 3.5 g/m<sup>2</sup>/sc, hiperparatiroidismo primario, embarazadas, en lactancia o en puerperio, síndrome de malabsorción intestinal, raza negra, daño hepático, con neoplasia de cualquier tipo, ingesta crónica de fenitoína, corticoesteroides, rifampicina y estrógenos. Se eliminaron a aquellos pacientes en los que no fue posible obtener la toma de muestra y/o resultados. Se tomo en cuenta la ocupación y lugar de residencia para valorar de forma indirecta grado de exposición solar, así como otros factores que pudieran afectar los niveles de calcidiol como es la raza, menopausia, etilismo e índice de masa corporal (IMC).

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de ERC estadios 3 - 5a K/DOQI para valorar que cumplieran los criterios de inclusión. Se determinaron los niveles séricos de 25-OH-vitD3 (la determinación se realizó mediante técnica de quimioluminiscencia realizada en el laboratorio central de nuestra unidad) y se estratificaron según su valor en: normal, insuficiencia y deficiencia. También se determinó en sangre PTH intacta, calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina total, pruebas de funcionamiento hepático (proteínas totales, albumina, globulina, gamma-

glutamil transpeptidasa, transaminasas y bilirrubinas), hemoglobina glucosilada (en pacientes diabéticos), proteína C reactiva de alta sensibilidad y bicarbonato sérico para valorar el estado ácido base. Todas las determinaciones de laboratorio se realizaron en verano y previo ayuno de 8 horas.

A los pacientes que reciben análogos de vitamina D, activadores de los canales de calcio y de receptores de vitamina D así como quelantes de fósforo tanto cálcicos como no cálcicos se les realizó periodo de lavado que consiste en suspender dichos medicamentos siete días previos a la toma de muestra.

Los pacientes se clasificaron en dos grupos según la etiología de la ERC, grupo 1 (diabéticos) y grupo 2 (no diabéticos), se compararon los niveles de calcidiol entre los grupos así como el resto de las variables.

Una vez que se obtuvo la información completa en las hojas de recolección se introdujeron en la base de datos SPSS V.20 para su análisis estadístico.

#### ANALISIS ESTADISTICO:

Los resultados se expresaron en medias,  $\pm$  DE y porcentaje. Las pruebas que se utilizaron fueron *t* student y/o U-Mann Whitney de acuerdo a la distribución de las variables.

Se considero como valor estadísticamente significativo un valor de  $P < 0.05$ .

## CONSIDERACIONES ETICAS:

---

Sin consideraciones éticas debido a que las determinaciones a realizar son parte del estudio bioquímico integral en pacientes con ERC y no existe riesgo durante el periodo de lavado.

## RESULTADOS

---

Se incluyeron un total de 26 pacientes, nueve con ERC secundaria a nefropatía diabética (34.6 %) y 17 con ERC de etiología no diabética (65.3 %). Todos los pacientes fueron latinos, el 96.1% residen en el Distrito Federal, la edad promedio de los pacientes diabéticos y no diabéticos respectivamente fue de  $48.4 \pm 11.9$  vs  $38.4 \pm 12.7$  años ( $P$  NS), en ambos grupos predominó el género femenino, aun más en el grupo 1 que en el grupo 2 (88.9% vs 64.7%,  $P = 0.03$ ), se encontró mayor número de mujeres menopáusicas en el grupo 1 (33.3% vs 8.3%,  $P = 0.007$ ), la FG fue de  $22.1 \pm 7.6$  vs  $24.6 \pm 14.3$  ml/min en el grupo 1 y 2 respectivamente ( $P$  NS). El tiempo de evolución de la ERC fue mayor en el grupo 2 que en el grupo 1,  $66.3 \pm 55.9$  vs  $23.6 \pm 15.9$  meses ( $P = 0.04$ ), sin embargo el grupo 1 recibió más medicamentos que intervienen con el metabolismo mineral óseo (25% vs 23.5%, grupo 1 y grupo 2 respectivamente,  $P = 0.01$ ). Tabla 1.

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con ERC en estadios prediálisis de etiología diabética y no diabética**

	Diabéticos (N 9)	No Diabéticos (N 17)	P
Latino (%)	100	100	
Residencia (%)	100	94.1	<b>0.00</b>
Distrito Federal	0	5.9	
Chiapas			
Mujeres (%)	88.9	64.7	<b>0.03</b>
Edad (años)	$48.4 \pm 11.9$	$38.4 \pm 12.7$	NS

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ±10.7	25.4 ±3.8	NS
Etilismo (%)	33.3	35.3	NS
Menopausia (%)	33.3	8.3	<b>0.007</b>
Ocupación (%)	11.1	29.4	NS
Empleado	0	17.6	NS
Estudiante	0	5.9	NS
Abogado	0	5.9	NS
Contador	33.3	5.9	NS
Ama de casa	33.3	11.8	NS
Pensionado	22.2	23.5	NS
Otros			
Filtración glomerular (ml/min)	22.1 ±7.6	24.6 ±14.3	NS
Estadios K-DOQI	11.1	35.3	NS
3	77.8	53.5	NS
4	11.1	29.4	NS
5a			
Causa de ERC (%)		17.6	<b>0.01</b>
Nefroangioesclerosis		11.8	
Uropatía obstructiva		17.6	
Glomerulonefritis crónica		29.4	
Etiología no determinada		5.9	
Vasculitis		5.9	
Poliquistosis renal		5.9	
Pos infecciosa		5.9	
Otras			
Evolución ERC (meses)	23.6 ±15.9	66.3 ±55.9	<b>0.04</b>
Evolución de diabetes(meses)	175.5±78.2		NS

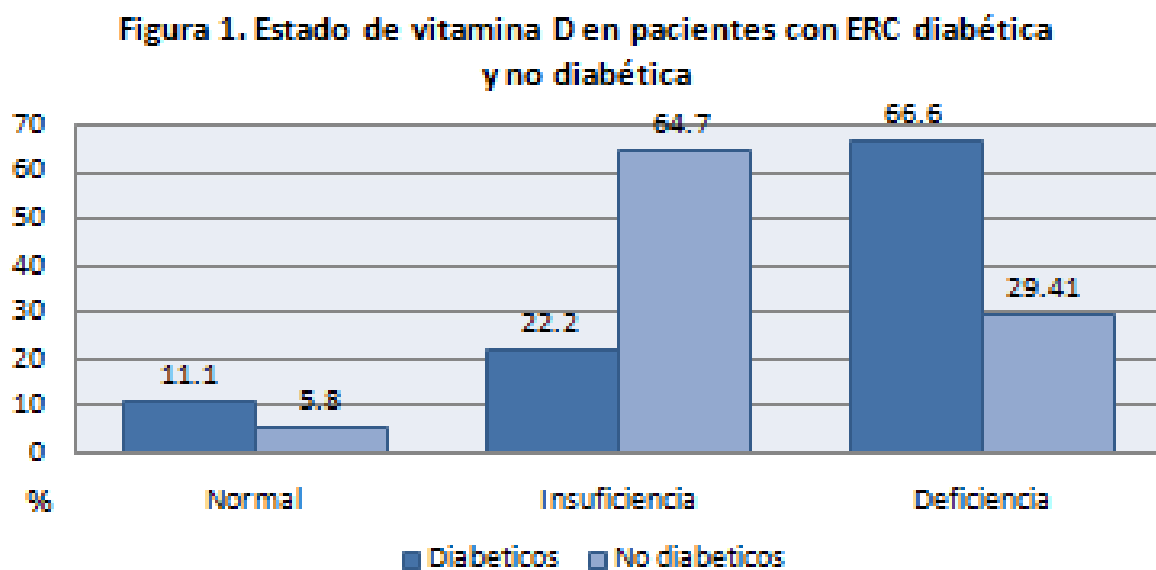
Comorbilidades (%)	66.7	47.1	NS
Osteoporosis/osteopenia	11.1	0	
Dislipidemia	22.2	11.8	
Hiperuricemia	0	35.3	
Otros	33.3	0	
Medicamentos que intervengan con el MMO	25	23.5	<b>0.01</b>
Calcitriol	11.1	17.6	
Carbonato de calcio + calcitriol	13.9	5.9	

El promedio de vitamina D en el grupo 1 fue menor que el del grupo 2,  $12.6 \pm 11.2$  vs  $18.8 \pm 6.98$  ng/ml respectivamente ( $P = 0.02$ ), no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los demás valores bioquímicos de ambos grupos incluyendo PTH. Tabla 2.

**Tabla 2. Resultados bioquímicos de los pacientes con ERC en estadios prediálisis de etiología diabética y no diabética**

	Diabéticos (9)	No diabéticos (17)	P
Creatinina sérica (mg/dl)	$3.1 \pm 1.1$	$3.5 \pm 1.5$	NS
Calcio sérico (mg/dl)	$9.1 \pm 0.9$	$9.4 \pm 0.7$	NS
Fosforo sérico (mg/dl)	$3.8 \pm 0.9$	$4.0 \pm 0.6$	NS
Magnesio sérico (mg/dl)	$2.1 \pm 0.3$	$2.0 \pm 0.2$	NS
PTH intacta (ng/ml)	$111.6 \pm 65.1$	$159.2 \pm 118.9$	NS
25 OHvit D3(ng/ml)	$12.6 \pm 11.2$	$18.8 \pm 6.9$	<b>0.02</b>
FA (U/l)	$98.6 \pm 36.2$	$92.8 \pm 36.4$	NS
PCR (mg/dl)	$0.3 \pm 0.3$	$0.3 \pm 0.3$	NS
Bicarbonato (mmol/L)	$20.8 \pm 2.3$	$19.9 \pm 2.5$	NS
Hemoglobina glucosilada (%)	$8.1 \pm 2.2$		NS
Albumina (g/dL)	$3.8 \pm 0.9$	$4.4 \pm 0.2$	NS
Proteínas en orina (g/24h)	$0.9 \pm 0.8$	$1.6 \pm 1.2$	NS

Solo un paciente de cada grupo presento niveles de calcidiol en valor normal, en los pacientes del grupo 2 predominaron los niveles de calcidiol en rango de insuficiencia (64.7% vs 22.2%), mientras el grupo 1 tuvo niveles de calcidiol en rango de deficiencia, (66.6% vs 29.4%). Figura1.



## DISCUSION

---

En el presente estudio comprobamos que los pacientes con ERC de etiología diabética desde etapas prediálisis tienen menor nivel de calcidiol que los de etiología no diabética. El factor que pudiera contribuir a este déficit es el mayor número de mujeres con menopausia en el grupo de diabéticos, ya que como ya es conocido los estrógenos son uno de los factores que contribuyen a activar la 1-alfa hidroxilasa, encontrándose deficientes en la menopausia. También llama la atención que los diabéticos recibían más medicamentos que intervienen en el metabolismo mineral óseo que los no diabéticos, predominando la combinación de suplemento de calcio con calcitriol sin embargo resulta insuficiente la muestra de pacientes diabéticos para realizar un análisis intergrupos y valorar si realmente el uso de estos medicamentos puede regular a la baja la

vitamina D.

Ya es conocido que el diabético cursa frecuentemente con enfermedad adinámica ya que tiene menor nivel de PTH, entre las causas que se han encontrado que justifiquen este comportamiento diferente del metabolismo mineral es que la misma insulina e hiperglicemia regulan a la baja la PTH, además de una que la afectación vascular frecuente en la DM ocasiona daño vascular de las paratiroides con la consiguiente menor secreción de PTH, pudiendo la disminución de esta hormona contribuir al menor nivel de calcitriol, sin embargo esto no explica del todo dicha hipovitaminosis, consideramos que existen otros factores que aun no están dilucidados como factores dietéticos, mayor IMC, mayor polifarmacia, etc que aun no han sido evaluados y que en este estudio no se encontraron.

Entre otros factores que habrá analizar y que contribuyen de manera importante al déficit de vitamina D es el incremento del FGF-23 ya que como demostró Shigematsu y cols en pacientes en predialisis como el FGF-23 tiene una correlación negativa con la vitamina D, atribuyendo esto tanto al aumento de la 24 hidroxilasa como disminución de la 1-alfa hidroxilasa propiciado por el FGF-23.

Entre las debilidades de este estudio es que no valoro la ingesta de vitamina D, además como se menciono previamente se requiere mayor número de pacientes diabéticos para realizar el análisis intergrupos y no se cuenta aun con el resultado del FGF-23 (muestra disponible) para determinar si existe en el diabético mayor nivel de este factor que pudiera contribuir a los menores niveles de vitamina D en esta población. Valdría la pena además determinar la actividad de la 24 hidroxilasa ya sea mediante la medición del RNAm de este enzima o mediante la medición de sus metabolitos y compararla entre ambos grupos para determinar si existe mayor actividad catabólica en pacientes diabéticos, como se demostró previamente en un modelo experimental realizado por el Melnick J. y cols en el cual se indujo diabetes con estreptozotocina a ratas y se les comparo con un grupo control sin diabetes, se les midió a ambos grupos el RNAm de la 24 hidroxilasa encontrando mayor elevación de esta enzima en las ratas diabéticas, concluyendo que en la diabetes el aumento de la 24 hidroxilasa puede contribuir al déficit de vitamina D, además se demostró en este mismo modelo en estudio histopatológico que la disminución de la vitamina D a nivel renal contribuye a la progresión de la nefropatía diabética mediante la inducción de fibrosis e inflamación a nivel renal

## **CONCLUSIONES**

---

Los pacientes con ERC de etiología diabética comparados con los de etiología no diabética tienen



menor nivel de calcidiol, con predominio en rangos de deficiencia, aun con menor tiempo de evolución de la ERC. No se descarta que la mayor prevalencia de mujeres menopáusicas en esta población diabética contribuya a estos hallazgos además de mayor ingesta de suplementos de calcio y calcitriol en los diabéticos. Los resultados del presente estudio demandan la estrecha vigilancia en los niveles de esta vitamina y su suplementación ya sea de ergocalciferol, colecalciferol y/o calcidiol en pacientes con ERC en requerimientos ya descritos.

## **BIBLIOGRAFIA**

---

1. Andrew S. Levey, Kai-Uwe Eckardt, Yusuke Tsukamoto y cols. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: Propuesta de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). *Kidney Int* 1. 135-146, 2005
2. De García García G. Seminars in Nephrology. Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en México. *Dial Traspl* 30 (1): 3-7, 2010.
3. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic renal disease in the United States. *JAMA* 298:2038-2047, 2007
4. Trinidad RP. Trastornos del Metabolismo Óseo en Hemodiálisis. Treviño BA. Hemodiálisis Esquemática. Primera edición 2013. Editorial Prado. Capítulo 16. p 275-299
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MI. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 32:S112-S119, 1998.
6. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med* 164:659-663, 2004.
7. Massry SG, Fadda GZ. Chronic renal failure is a state of cellular calcium toxicity. *Am J Kidney Dis; Jan; 21 (1): 81-86, 1993.*
8. Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D suppresses macrophage migration and reverses atherogenic cholesterol metabolism in type 2 diabetic patients. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 12: 136:309, 2013

9. Jara A, Bower J, Felsenfeld AJ: Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. *Kidney Int* 47:1746–1751, 1995
10. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E: Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 37:1522–1527, 1990
11. Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C *et al.* The serum 24, 25-dihydroxyvitamin D concentration, a marker of vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease. *Kidney Int* 82: 693– 700, 2012
12. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, *et al.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 45:1026-1033, 2005.
13. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, *et al.* Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 75:88-95, 2009
14. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 168:397-403, 2008
15. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, *et al.* Association of oral calcitriol with improved survival in non dialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 19:1613-1619, 2008
16. Thomas M, Lloyd-Jones D, Thadhadani R, *y col.* Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338: 777-83, 1998
17. Rizzoli R, Eisman JA, Norquist J, *y col.* Risk factors for vitamin D inadequacy among women with osteoporosis: an international epidemiological study. *Int J Clin Pract* 61: 534, 2007
18. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, *et al.* FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*;19: 429-35, 2004
19. Levin A, Bakris GL, Molitch M, *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* 71:31-38, 2007
20. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 114:S34-42, 2009

**21.** Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 44:250-256, 2004

**22.** Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 24:17-25, 2009

**23.** Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: is Klotho an essential player? *Am J Physiol Renal Physiol* 296(3):F470-F476, 2009

**24.** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*: 150(9): 604-12, 2009