

Hipovitaminosis D en pacientes pediátricos en terapia de sustitución renal

ANGELA DELUCCHI¹, CLAUDIA ALARCÓN^a, FRANCISCO CANO¹, ANA MARÍA LILLO¹, JOSÉ LUIS GUERRERO¹, MARTA AZÓCAR¹, CAROLINA ABARZÚA^b, MARÍA JOSÉ MUÑOZ^b, GERMÁN IÑIGUEZ^{2,c}

Hypovitaminosis D in pediatric patients on renal replacement therapy

Background: Hypovitaminosis D has a high prevalence among patients with chronic kidney disease (CKD). **Aim:** To determine the prevalence of 25 hydroxy vitamin D (25(OH) D) insufficiency and deficiency in pediatric patients on dialysis and kidney transplantation. **Material and Methods:** Serum calcium and phosphorus, parathormone (PTH), alkaline phosphatases and 25 (OH)D were measured in 13 children on hemodialysis (HD), 18 on peritoneal dialysis (PD) and 53 that received an allograft (Tx), aged 9.8 ± 4.6 years (51% females). **Results:** Fifty four percent of patients had height Z score less than -1.88 . Patients on HD had the lowest values. The average time of replacement therapy was 2.9 ± 2.8 years. Mean 25(OH)D levels in all was 18.7 ± 10.7 ng/ml (HD: 21 ± 16.8 , PD: 18.9 ± 8.5 , Tx: 18.1 ± 9.72 ng/ml). Eighty eight percent of patients had levels below 30 ng/ml. Mean of serum calcium was 9.5 ± 0.64 mg/dl, serum phosphorus 5.03 ± 1.02 mg/dl, calcium-phosphorus product 48 ± 11.8 mg/dl and alkaline phosphatases 300.5 ± 171.3 IU / L. Average PTH values in dialyzed and Tx patients were 724.6 ± 640.5 and 107.7 ± 56.2 pg/ml, respectively ($p < 0.001$). A positive correlation between 25 (OH) D and calcium levels among PD patients was observed ($r = 0.490$, $p = 0.04$). **Conclusions:** Hypovitaminosis D is highly prevalent among children on renal substitution therapy, regardless of the type of therapy used and the stage of renal failure.

(Rev Med Chile 2011; 139: 334-339).

Key words: Child; Renal insufficiency, chronic; Vitamin D.

¹Departamento Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

²IDIMI. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aPrograma de Formación de Especialista en Nefrología Infantil. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^bPrograma de Formación de Especialista en Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^cBioquímico.

Recibido el 13 de agosto de 2010, aceptado el 17 de enero de 2011.

Fuente de apoyo financiero: Proyecto Fondecyt 1080166

Correspondencia a: Claudia Alarcón Ortiz
Dirección: Eliecer Parada 778 depto 902 Ñuñoa.
Fono: 02-8237063/93091110
E-mail: calarcon9@yahoo.com.ar

La enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante desafío para el clínico, dada la compleja relación que existe entre riñón, paratiroides y homeostasis calcio-fósforo. Históricamente se ha considerado que la fisiopatología del trastorno subyace en la ausencia del metabolito activo de la vitamina D, la 1,25- dihidroxivitamina D [1,25(OH)2D], debido al déficit de hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] a nivel del túbulo proximal renal; de tal forma el tratamiento se basa en el aporte de calcitriol y quelantes del fósforo¹. Actualmente la 25(OH)D, el FGF-23 (hormona fosfatúrica presente en estadios tempranos

de la ERC) y el gen KLOTO (cofactor esencial en la acción de FGF-23) plantean un nuevo enfoque en el rol patogénico del metabolismo mineral óseo en etapas más precoces de ERC²⁻⁴.

La hipovitaminosis D presenta una alta prevalencia, tanto en la población sana como en pacientes con ERC. Tanto la incidencia de insuficiencia como de deficiencia se estima en 86% en la población adulta con ERC estadios 3 y 4; y de 97% en pacientes en diálisis⁵. En niños y adolescentes con ERC la incidencia fluctúa entre 60 y 77% en etapas 1 a 5⁶. La etiología de este déficit se atribuye a varios factores entre los que se cuentan la baja exposición solar y actividades al aire libre dada la

condición de paciente crónico y la disminución en el consumo de vitamina D debido a las restricciones dietarias.

El rol de la vitamina D en el metabolismo mineral óseo va más allá de constituir un mero sustrato para formar metabolito activo; estudios en adolescentes y adultos jóvenes, con función renal normal, mostraron una correlación negativa significativa entre los niveles de 25(OH)D menores a 20 ng/ml y paratohormona (PTH) sérica, lo que también se ha descrito en el adulto mayor⁷. El rol regulador de la vitamina D sobre PTH se basa en su baja afinidad por receptores a nivel celular, logrando una alta concentración sérica. Además, la actividad de 1-alfa-hidroxilasa es dependiente de sustrato en la población renal, así bajos niveles de 25(OH)D resultan en concentraciones reducidas de 1,25(OH)2D, incluso antes de una disminución significativa de la tasa de filtración glomerular. Halloran y Fournier en 1984 y 1979 en pacientes en hemodiálisis evidenciaron que el tratamiento con 25(OH)D normaliza los niveles de 1,25(OH)2D, mejora la mineralización ósea, disminuye PTH y el producto calcio-fósforo, ya que el aumento de sustrato maximiza la actividad de alfa-1-hidroxilasa^{8,9}. En pacientes anéfricos altas dosis de ergocalciferol pueden aumentar los niveles de 1,25(OH)D, lo que demuestra el importante rol de la 1-alfa-hidroxilasa extrarrenal¹⁰.

Recientes estudios han demostrado que la insuficiencia de vitamina D se considera un factor de riesgo no tradicional de enfermedad cardiovascular, asociándose a resistencia insulínica, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial¹¹. Adicionalmente, la hipovitaminosis D produce sarcopenia y debilidad muscular¹².

Las normas K/DOQI 2008 recomiendan medir anualmente el nivel plasmático de vitamina D en los estadios 2 a 5 de ERC, y suplementar si su nivel es menor a 30 ng/ml; en base a colecalciferol oral por 3 meses, se recomienda control de fosfemia y calcemia al mes de tratamiento¹. Aunque es controversial su corrección en ERC terminal dado su limitación para aumentar los niveles de 1,25(OH)D, su rol es importante en el síndrome metabólico asociado a riesgo cardiovascular como también a nivel del metabolismo muscular¹³.

El objetivo de este estudio fue establecer prevalencia de insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D en pacientes en diálisis y pos-trasplante y determinar la correlación de los niveles de 25(OH)

D con los parámetros del metabolismo mineral óseo.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio poblacional de cohorte en 84 niños portadores de ERC terminal en terapia de sustitución renal, hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (PD), y postrasplante renal del Hospital Luis Calvo Mackenna entre enero 2008 y agosto 2009. En una planilla precodificada se registró edad, género, estado nutricional, etiología de ERC terminal, tiempo en terapia de sustitución, depuración de creatinina según fórmula de Schwartz [talla(cm) x k] / creatinemia (mg/dl)], calcemia corregida según albuminemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas, PTH, albuminemia y 25(OH)D. La medición de 25(OH)D se realizó mediante método RIA (Diasorin). El 50% de los pacientes provenía de la Región Metropolitana (33° latitud sur), 35% de la primera y segunda regiones (20° y 23° latitud sur) y 15% de la octava y décima regiones (36° y 40° latitud sur). Las muestras de vitamina D fueron recolectadas durante todo el año. Ninguno de los pacientes recibió aporte de colecalciferol previo al estudio.

Los niveles de insuficiencia y deficiencia de vitamina D y el tratamiento con colecalciferol fueron definidos de acuerdo a las Guías KDOQI para el metabolismo óseo en pacientes con ERC¹³. Un nivel de 25(OH)D3 > 30 ng/ml se consideró adecuado depósito de vitamina D; valores entre 16-30 ng/ml se consideran insuficiencia y valores entre 15-5 ng/ml y menor a 5 ng/ml se consideraron deficiencia moderada y severa, respectivamente. El apoyo nutricional y las dosis de diálisis que recibieron los pacientes se basaron en las recomendaciones KDOQI¹⁴.

Análisis estadístico

Los resultados se muestran como promedio \pm DE. Las diferencias entre los grupos fueron analizadas utilizando la prueba de t de Student si las variables se distribuían normalmente o mediante la prueba de Mann-Whitney si las variables no se distribuían normalmente. Se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman dependiendo si las variables se distribuían en forma normal o no, respectivamente. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS versión 11.5 para Windows y se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo.

Resultados

Ochenta y cuatro pacientes fueron estudiados, 13 correspondieron a HD, 18 a PD y 53 trasplantados. Cuarenta y tres mujeres (51%). La edad promedio del grupo total fue $9,8 \pm 4,6$ años. El 54% (45/84) presentó $Z\ T/E < 1,88$ siendo el grupo de HD con mayor compromiso de la talla ($p = 0,023$). La etiología de ERC correspondió a hipodisplasia 31%, glomerulopatía 26%, vascular 13%, uropatía obstructiva 11%, hereditaria 11% y nefropatía del reflujo 6%. El tiempo promedio en terapia de reemplazo fue de $2,9 \pm 2,8$ años. Las características generales de los pacientes se resume en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas entre los grupos en relación a los valores de cal-

cemia, fosfemia, fosfatasas alcalinas y producto calcio-fósforo. La PTH se midió en la totalidad del grupo en diálisis, pero sólo en 21 de los pacientes trasplantados; los valores promedio de PTH para el grupo de dializados vs trasplantados fue $724 \pm 640,5$ y $107,7 \pm 56,2$ pg/ml respectivamente ($p < 0,0001$). La mediana de PTH en cada grupo 861 pg/ml (rango: 122-2230) en HD, 315 pg/ml (44-1955) en PD y 94,4 pg/ml (rango: 27-220) en Tx; y fue significativamente menor en el grupo de Tx ($p < 0,003$).

Estado de vitamina D

Se determinó 25(OH)D en 84 pacientes, 74 (88%) presentó nivel bajo 30 ng/ml (Figura 1); con un valor promedio $18,7 \pm 10,7$ ng/ml (rango:

Tabla 1. Características según tipo de terapia de sustitución renal

	Total	Hemodiálisis	Peritoneodiálisis	Trasplantados
Número	84	13	18	53
Edad (años)	$9,8 \pm 4,6$	$10,5 \pm 2,9$	$7,7 \pm 5,3$	$10,4 \pm 4,5$
Mujeres:hombres	43:41	7:6	9:9	27:26
Z T/E < 1,88	45 (54%)	10 (77%)	9 (50%)	29 (55%)
Creatinina (mg/ml)	-	$7,6 \pm 2,3$	$6,6 \pm 4,2$	$0,97 \pm 0,5$
FG (ml/min/1,73m ²)	57 ± 42	$9 \pm 2,7$	$12,2 \pm 8,5$	$83,4 \pm 30,07$
Calcemia (mg/dl)	$9,5 \pm 0,6$	$9,7 \pm 1,3$	$9,6 \pm 0,5$	$9,57 \pm 0,4$
Fosfemia (mg/dl)	$5,0 \pm 1,0$	$5,6 \pm 1,3$	$5,7 \pm 1,1$	$4,6 \pm 0,7$
Producto calcio-fósforo	$48 \pm 11,2$	$55 \pm 19,2$	$54,6 \pm 10,7$	$44,6 \pm 6,2$
Fosfatasas alcalinas (U/ml)	$300,5 \pm 171,7$	$451,6 \pm 249,1$	$334,8 \pm 187$	$251,9 \pm 112,7$
PTH (pg/ml)	-	$1.078,5 \pm 733,8$	$488,8 \pm 451$	$107,7 \pm 56,2$
25(OH)D ng/ml	$18,7 \pm 10,7$	$21 \pm 16,8$	$18,9 \pm 8,5$	$18,1 \pm 9,7$

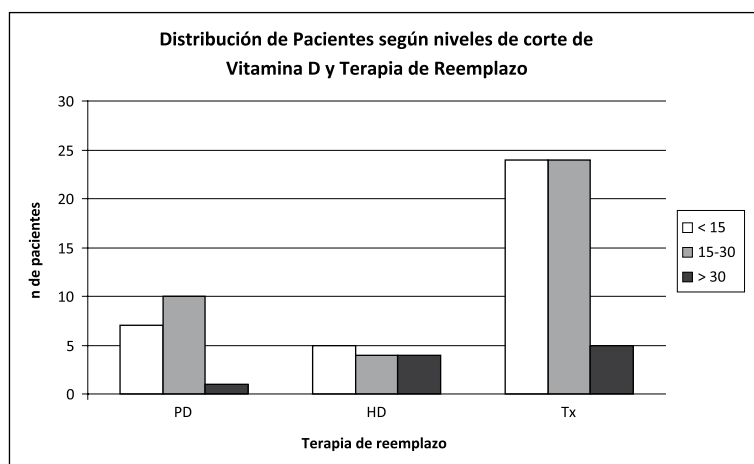


Figura 1. Niveles de corte de Vitamina D y terapia de reemplazo renal.

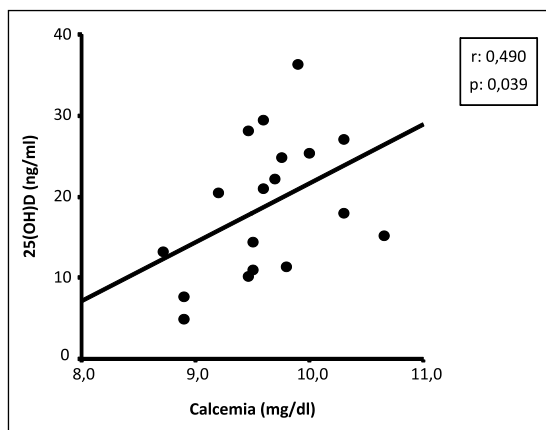


Figura 2. Correlación entre 25(OH)D y calcemia en PD.

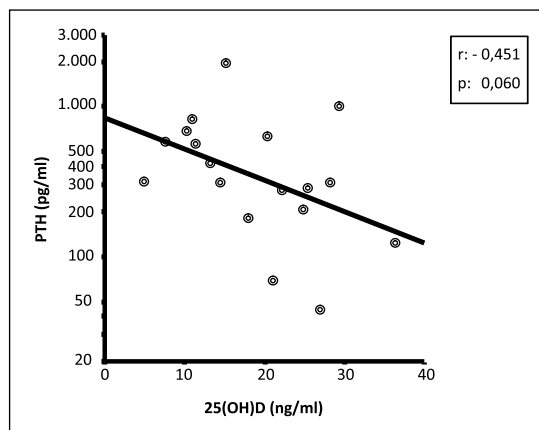


Figura 3. Correlación entre PTH y nivel de 25(OH)D en PD.

4,2 - 65,4 ng/ml). El valor de 25(OH)D en cada grupo fue: $21 \pm 16,8$ ng/ml en HD, $18,9 \pm 8,5$ ng/ml en PD y $18,1 \pm 9,72$ ng/ml en Tx. El 52,7% presentó insuficiencia y 47,3% deficiencia, sólo 4% presentó deficiencia severa de vitamina D. No hubo diferencias significativas en los valores de vitamina D entre los tres grupos. En el grupo total de pacientes no se encontró correlación entre nivel de 25(OH)D con edad, género, función renal, calcemia, fosfemia, producto calcio-fósforo, fosfatasas alcalinas y PTH; como tampoco en los pacientes en HD y trasplantados. Sólo en el grupo PD se mostró correlación positiva entre las concentraciones de 25(OH)D y calcio sérico ($r = 0,490$, $p = 0,039$) (Figura 2). Por otro lado, en este mismo grupo se encontró una relación inversa entre la concentraciones de 25(OH)D y las de PTH, sin embargo, esta relación no alcanzó significancia estadística ($r = -0,451$, $p = 0,060$) (Figura 3).

Discusión

Numerosos estudios han demostrado que la prevalencia de hipovitaminosis D es alta, tanto en personas sanas como en poblaciones de riesgo, así como también en diferentes grupos etarios^{15,16}. En Chile no existen estudios publicados sobre medición de niveles de 25(OH)D en población sana ni en población con afección renal. La medición del nivel plasmático de 25(OH)D en pacientes pediátricos en ERC no es una práctica habitual en nuestro país, aun cuando las guías KDOQI

2005 recomiendan controlar su nivel en etapa 2 - 4 de ERC y tratamiento con ergocalciferol o colecalciferol si lo requiere¹⁴. En nuestro estudio se demostró que la hipovitaminosis D tiene una alta prevalencia, 88% de los pacientes presentó niveles bajo 30 ng/ml, de los cuales 52,7% fueron catalogados como insuficiencia y 47,3% como deficiencia, sin diferencias significativas entre los grupos; hallazgo concordante con estudios internacionales en población adulta y pediátrica^{5,17}. En el grupo de trasplantados se adiciona como factor de riesgo de hipovitaminosis los inmunosupresores y corticoides, que influyen de manera negativa en los niveles de vitamina D⁷. Una de las limitantes de nuestro trabajo es no tener un grupo control, y así conocer la prevalencia del déficit de vitamina D en la población pediátrica chilena.

Muchos estudios muestran una clara asociación entre hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo, principalmente en etapas tempranas de ERC, sin embargo, se ha cuestionado su valor en pacientes con ERC en etapa terminal, puesto que la síntesis de calcitriol en ausencia de función renal es considerada mínima o ausente, debido a la falta de alfa-1 hidroxilasa^{17,18}. En este estudio encontramos una tendencia negativa en los valores de 25(OH)D y PTH en los pacientes en peritoneodiálisis, no se encontró esta correlación con los otros grupos; probablemente debido al menor número de pacientes en hemodiálisis y menor medición de PTH en los pacientes trasplantados. Se ha reportado que pacientes anéfricos incrementan el nivel de vitamina D activa con la administración de 25(OH)

D, también se conoce que otros tejidos, tales como cerebro, colon, próstata y células inmunes, pueden sintetizar calcitriol aunque en menor cuantía y que éstos tendrían un rol importante en ausencia de función renal, debido a la acción de alfa 1 hidroxilasa extrarrenal¹⁰. Considerando adicionalmente que la actividad de la enzima es dependiente de sustrato en los pacientes con ERC, y que 25(OH)D juega un rol importante en la regulación de la PTH debido a alta concentración sérica y baja afinidad por receptores de vitamina D, mantener en rango adecuado los niveles de 25(OH)D es de suma importancia en pacientes en ERC, lo que podría contribuir al mayor control del hiperparatiroidismo aun en pacientes en etapa terminal.

Otro punto importante a considerar es que tanto la deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo, contribuyen a la falla en el crecimiento y desarrollo de los niños ERC^{6,19}. Considerando que en nuestro estudio la mayoría de los pacientes y principalmente el grupo de hemodializados presentó un deterioro severo de talla, la corrección de 25(OH)D resulta esencial para mejorar el crecimiento de esta población.

Respecto a los otros parámetros del metabolismo mineral óseo analizados, no se encontró correlación con fosfemia, fosfatasas alcalinas ni producto calcio-fósforo; concordante con lo descrito en la literatura^{5,17}.

También es importante recordar que el déficit de vitamina D es considerado en la actualidad como un factor de riesgo no tradicional de enfermedad cardiovascular y por ello su monitorización es esencial en la población de ERC, ya que al no reconocerla ni tratarla adicionamos un factor de riesgo más a los ya conocidos para enfermedad cardiovascular en esta población^{11,20}. Adicionalmente, muchos estudios también demuestran la clara correlación que existe entre hipovitaminosis D y debilidad muscular por sarcopenia, efecto en el status inmunológico y riesgo asociado de ciertas neoplasias¹².

Conclusiones

La hipovitaminosis D es un problema de alta prevalencia en la población de pacientes con ERC, independiente del tipo de terapia de sustitución y grado de insuficiencia renal, por lo que es importante monitorizar su nivel plasmático y considerar

tratamiento, incluso en etapas avanzadas de ERC y pacientes trasplantados. Se requieren de más estudios para definir las consecuencias a mediano y largo plazo de ésta deficiencia en la población de pacientes en ERC.

Referencias

- González C, Delucchi A. Guías prácticas de Osteodistrofia Renal en Pediatría. Recomendación de la Rama de Nefrología Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2006; 77 (1): 84-91.
- Rodríguez M, Fensfeld A. PTH, FGF-23 and early CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 1-3.
- Ureña P, Prié D, Molina-Blétry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: An antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney International* 2007; 71: 730-37.
- Nabeshima Y. The Discovery of – Klotho and FGF-23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 3218-30.
- González E, Sachdeva A, Oliver D, Martin K. Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2004; 24: 503-10.
- Seeherunvong W, Abitbol CA, Chandar J, Zilleruelo G, Freundlich M. Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Children with Early Chronic Kidney Disease. *J Pediatr* 2009; 154: 906-11.
- Holick M. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- Fournier A, Bordier P, Gueris J, Sebert JL. Comparison of 1alpha-hydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in the treatment of renal osteodystrophy: Greater effect of 25-hydroxycholecalciferol on bone mineralization. *Kidney Int* 1979; 15: 196-204.
- Halloran B, Schaefer P, Lifschitz M, Levens M. Plasma Vitamin D Metabolite Concentrations in Chronic Renal Failure: Effect of Oral Administration of 25-Hydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1063-69.
- Dusso A, Finch J, Brown A, Ritter C, Delmez J, Schreiner G. Extrarenal Production of Calcitriol in Normal and Uremic Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 157-64.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159-65.
- Wolff A, Jones A, Hansen K. Vitamin D and Musculoskeletal Health. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 580-88.
- KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in

- Children with CKD: 2008 Update. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: S1-S124.
14. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416-21.
 15. Chapuy M, Preziosi M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier J. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
 16. Gordon C, DePeter K, Feldman H, Grace E, Emans J. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Healthy Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 531-37.
 17. Menon S, Valentini R, Hidalgo G, Peschansky L, Mattoo T. Vitamin D insufficiency and hiperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1831- 36.
 18. Al-Aly Z, Qazi R, González E, Zeringue A, Martin K. Changes in Serum 25-Hydroxyvitamin D and Plasma Intact PTH Levels Following Treatment With Ergocalciferol in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 59-68.
 19. Langman CB, Mazur AT, Baron R, Norman ME. 25-hydroxyvitamin D3 (calcifediol) therapy of juvenile renal osteodystrophy: beneficial effect on linear growth velocity. *J Pediatr* 1982;100: 815-20.
 20. Fournier A, Harbouche L, Mansour J, Shapapuni I. Impact of calcium and vitamin D therapy on arterial and cardiac disease in young adults with childhood-onset end stage renal disease. *Nephrol Dial Trasplant* 2007; 22: 956-57.