



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

METAANALISIS PARA DETERMINAR SI EL DÉFICIT DE VITAMINA D INCREMENTA EL
RIESGO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN
PUBLICACIONES EN EL PERIODO DE 2008 A 2013

T E S I S D E P O S G R A D O

P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E

ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

P R E S E N T A :

DR. ANSELMO LÓPEZ HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS

DR. JUVENAL TORRES PASTRANA

MÉXICO D.F. AGOSTO DE 2014

NO. DE REGISTRO 293.2014





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.

FIRMAS DE AUTORIZACION:

DRA. AURORA ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

DR. JUVENAL TORRES PASTRANA
TITULAR DEL CURSO DE LA SUBESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

DR. JUVENAL TORRES PASTRANA
ASESOR DE TESIS
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

DR. ANSELMO LÓPEZ HERNÁNDEZ
MEDICO RESIDENTE DE 3er AÑO NEFROLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE

I. DEDICATORIA:

A mi familia, la bendición más grande en mi vida...

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a todas las personas que de una u otra forma estuvieron conmigo, porque ahora son parte de mi vida, sin su compañía y apoyo todo esto hubiera sido más difícil; y es por ello que a todos y cada uno de ustedes les dedico todo el esfuerzo, sacrificio y tiempo que entregué a esta tesis.

II. RESUMEN

Antecedentes:

Los trastornos minerales óseos (CKD- MBD) son alteraciones tempranas y comunes de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), que se incrementan con la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Hay múltiples factores que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de CKD-MBD, pero principalmente involucran a la retención de fosfatos y metabolismo de la vitamina D.

Las concentraciones de calcitriol en plasma generalmente caen debajo de lo normal cuando la TFG es < 60 ml/min por $1,73$ m², aunque también se han encontrado concentraciones bajas en algunos pacientes con una TFG mayor (< 80 ml / min por $1,73$ m²).

Todas las etapas de la enfermedad renal crónica se asocian con un aumento significativo en las tasas de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular. Varios factores de riesgo de muerte se han identificado, pero los datos del registro no han mostrado mejoras sustanciales en la supervivencia de las personas con enfermedad renal en estado terminal en los últimos años.

Las asociaciones entre las concentraciones de vitamina D y diversas afecciones y enfermedades han sido evaluadas en la literatura, estudios observacionales, ensayos aleatorios han examinado el efecto del déficit de vitamina D, así como la suplementación de dicha vitamina con una serie de resultados diversos.

La insuficiencia de vitamina D se correlaciona con el riesgo de mortalidad entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Los beneficios de supervivencia de tratamiento con vitamina D activa se han evaluado en pacientes con ERC no requieren diálisis y en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que requieren diálisis.

Métodos:

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos bibliográficas computarizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Médica, Índice Médico Español, Cochrane Library), incluyendo artículos de revisión y metaanálisis (a partir de las listas de referencias), publicaciones secundarias, búsquedas manuales a partir de las citas bibliográficas de los artículos originales, resúmenes de congresos, tesis doctorales (registro de publicaciones de facultades).

Resultados:

Se realiza el análisis de 15 estudios de cohorte y meta-análisis con una población acumulada de 128,073 sujetos, se estima el riesgo relativo (RR) global para mortalidad asociada a deficiencia de vitamina D con RR 0.41 (IC95% 0.37-0.45) p de heterogeneidad 0.005 (tabla 1) en el modelo de efectos fijos, sesgo de publicación ($p=0.0062$).

Conclusiones:

El déficit de vitamina D se asoció con un incremento en mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en pacientes con enfermedad renal crónica que no requieren diálisis y los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que requieren diálisis. Ensayos controlados aleatorios bien diseñados son necesarios para evaluar los beneficios de supervivencia de la vitamina D.

Palabras clave:

Vitamina D, Mortalidad, calcitriol, paricalcitol, enfermedad renal crónica

IV. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Enfermedad renal crónica

Anormalidades de la estructura del riñón o de la función ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), presente por más de 3 meses, con implicaciones para la salud.

Déficit de vitamina D

Concentraciones inferiores a 10 ng/ml en suero.

Insuficiencia de vitamina D

Concentraciones entre 20 y 32 ng/ml en suero.

Hipertrofia ventricular izquierda

Aumento en la masa del ventrículo izquierdo, que puede ser secundaria a un aumento de grosor de la pared, un aumento de tamaño de la cavidad, o ambos, medida mediante ecocardiografía 2D según la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Ecocardiografía con los siguientes parámetros:

Masa del VI estimada de 201 a 227 g (103 a 116 g/m^2) para los hombres y 151 a 171 g (89 a 100 g/m^2) para las mujeres: ligeramente anormal

Masa del VI estimada de 228 a 254 g (117 a 130 g/m^2) para los hombres y 172 a 182 g (101 a 112 g/m^2) para las mujeres: moderadamente anormal

Masa del VI estimada $> 255 \text{ g}$ ($> 131 \text{ g/m}^2$) para hombres y $> 193 \text{ g}$ ($> 113 \text{ g/m}^2$) para las mujeres: alteración grave.

Mortalidad

Número de muertes debidas a una enfermedad que aparecen en una población en un cierto período de tiempo.

Factor de impacto

Es la media de veces que en un año determinado fueron citados los artículos publicados por esta revista en los dos años anteriores. Se calcula dividiendo el número de citas del año corriente de artículos publicados en los dos años anteriores, entre el número de artículos publicados en estos dos años.

III. INDICE

I.- Agradecimientos

II.- Resumen

III.- Índice

IV.- Definición de variables y unidades de medida

Capítulo I

Introducción.....9

Capítulo 2

Definición del problema.....13

Capítulo 3

Justificación.....14

Capítulo 4

Hipótesis.....15

Objetivos:

a) General.....16

b) Específico.....16

Capítulo 5

Metodología.....17

Capítulo 6

Criterios de inclusión.....18

Capítulo 7

Criterios de exclusión.....19

Capítulo 8

Análisis estadístico.....20

Capítulo 9

Resultados.....21

Capítulo 10

Conclusiones.....	24
Referencias Bibliográficas.....	25
Apéndice.....	31

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial, con un comportamiento epidémico, en los Estados Unidos la prevalencia de enfermedad renal crónica terminal esta en incremento. El número de pacientes en esta etapa que reciben atención en los sistemas de salud se ha incrementado desde aproximadamente 10 000 beneficiarios en 1973, a 86 354 en 1983 y a 615 899 en diciembre de 2011.

La Enfermedad Renal Crónica se define por The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) como las anomalías de la estructura del riñón o de la función ($< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), presente por más de 3 meses, con implicaciones para la salud.

En el año 2002 the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clasificó la enfermedad renal crónica en 5 estadios, basado en la tasa de filtrado glomerular (TFG) y con la presencia de anomalías asociadas: proteinuria/albuminuria, hematuria, o alteraciones radiológicas o histológicas, en 2005 KDIGO agregó el sufijo D para los pacientes en diálisis y T para los pacientes con trasplante renal, siendo la última modificación para esta clasificación por KDIGO en 2012 (tabla 1)

TABLA 1

Categorías TFG (ml / min / 1,73 m ²), descripción y estadios		
G1	Normal o alto	>90
G2	Ligeramente disminuido	60-89
G3a	Leve-moderadamente disminuido	45-59
G3b	Moderado-severamente disminuido	30-44
G4	Severamente disminuido	15-29
G5	Falla renal	<15

Categorías albuminuria persistente, descripción y estadio		
A1	A2	A3
Normal o ligeramente incrementado	Moderadamente incrementado	Severamente incrementado
<30 mg/g o <3 mg/mmol	30-300 mg/g o 3-30 mg/mmol	>300 mg/g o >30 mg/mmol

Los trastornos minerales óseos (CKD- MBD) son alteraciones tempranas y comunes de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), que se incrementan con la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG). Hay múltiples factores que contribuyen al desarrollo y mantenimiento de CKD-MBD, pero principalmente involucran a la retención de fosfatos y metabolismo de la vitamina D.

Las concentraciones de calcitriol en plasma generalmente caen debajo de lo normal cuando la TFG es $< 60 \text{ ml/min por } 1,73 \text{ m}^2$, aunque también se han encontrado concentraciones bajas en algunos pacientes con una TFG mayor ($< 80 \text{ ml / min por } 1,73 \text{ m}^2$).

Inicialmente, la disminución en la concentración de calcitriol es probable que sea debido al aumento de la concentración del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) en lugar de la pérdida de funcionamiento masa renal. El FGF 23 induce una disminución de calcitriol de comienzo temprano, cuando la TFG disminuye a $< 70 \text{ ml / min por } 1,73 \text{ m}^2$. Sin embargo, en la ERC avanzada, la hiperfosfatemia y la pérdida de masa renal pueden también contribuir a la disminución de la síntesis de calcitriol.

Una retención de fosfato o quizás el aumento de las concentraciones de fosfato en el túbulo proximal, pueden suprimir directamente la síntesis renal de calcitriol mediante la inhibición de la actividad 1-alfa-hidroxilasa. El FGF 23 disminuye la síntesis de calcitriol mediante la supresión de la actividad de la 1 - alfa - hidroxilasa. El aumento de la carga de fosfato en la dieta y el aumento

de calcitriol estimulan la secreción de FGF 23, predominantemente por osteocitos de hueso, que actúan sobre los tejidos diana mediante la unión y activación del receptor de FGF 23 en presencia de su co-receptor, cloto. Las concentraciones de FGF 23 aumentan tempranamente después de la lesión renal y aumenta progresivamente conforme la función renal empeora, posiblemente como una adaptación fisiológica para mantener el fosfato sérico normal mediante la mejora de la excreción urinaria. Por lo tanto, el aumento de FGF- 23 puede actuar como el disparador inicial para el aumento de la producción de PTH.

Las bajas concentraciones de calcitriol aumentan la secreción de PTH por la disminución de la absorción intestinal de calcio y la liberación de calcio desde el hueso, condiciones que promueven el desarrollo de la hipocalcemia, lo cual estimula la secreción de PTH.

El calcitriol actúa normalmente sobre el receptor de vitamina D (VDR) en las glándulas paratiroides para suprimir la transcripción de PTH, pero no la secreción de PTH. Una disminución en las concentraciones de calcitriol también reduce el número de los VDRs en las células paratiroides. La falta de calcitriol y la disminución del número de receptores pueden promover la hiperplasia de las células paratiroides y la formación de nódulos a través de posibles efectos no genómicos.

La baja concentración de calcitriol puede aumentar la secreción de PTH mediante la eliminación del efecto inhibitorio de calcitriol en la glándula paratiroidea. La administración de calcitriol, por otro lado, puede invertir parcialmente el hiperparatiroidismo. El calcitriol y otros análogos de la vitamina D pueden reducir la proliferación de células paratiroides in vitro, en parte mediante el bloqueo del aumento en el factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa).

La concentración total de calcio en suero disminuye durante el curso de la ERC debido a la retención de fosfato, disminución de la concentración de calcitriol, y la resistencia a las acciones calcémicas de PTH sobre el hueso. La secreción de PTH varía inversamente con la concentración sérica de calcio.

El papel del receptor sensible a calcio (CaSR) en la regulación de la función de la glándula paratiroidea tiene implicaciones terapéuticas directas. La administración de un agente calcimimético aumenta la sensibilidad del receptor al calcio extracelular y puede reducir la secreción de PTH de la glándula paratiroidea. La administración de agentes calcimiméticos reduce las concentraciones de PTH en plasma más de 50 % en los seres humanos y en modelos animales con enfermedad renal y puede suprimir la hiperplasia de células paratiroides en animales.

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) define el trastorno mineral y óseo de la enfermedad renal crónica como un síndrome sistémico caracterizado por anomalías en el calcio sérico, fósforo, concentración de hormona paratiroidea (PTH), metabolismo de la vitamina D, y recambio óseo. Este síndrome es común entre los pacientes con ERC y se ha asociado con un mayor riesgo de calcificación cardiovascular y mortalidad.

El reconocimiento de los componentes bioquímicos de la CKD-MBD asociados a una mayor mortalidad en los pacientes con ERC en diálisis y no tratados con diálisis ha dado un impulso para explorar el efecto de estos factores sobre la supervivencia y las modalidades de tratamiento asociados. Numerosos informes han caracterizado a los beneficios no esqueléticos de vitamina D.

Las intervenciones que son ampliamente utilizados para mejorar los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y mineral incluyen compuestos activos de la vitamina D, suplementos de calcio y quelantes del fósforo que no contienen calcio así como calcimiméticos. La terapia con vitamina D se ha basado históricamente en el alfalcidol (1 alfa-hidroxivitamina D3) o calcitriol, ambos con la finalidad de disminuir el hiperparatiroidismo secundario. Aunque estos compuestos pueden reducir los niveles de PTH, también aumentan los niveles de calcio y fósforo. El soporte para el uso de los análogos de vitamina D más nuevos (22-oxacalcitriol, doxercalciferol, paricalcitol y falecalcitriol) se

basa en informes de una supresión equivalente similar o superior de la PTH, la actividad menos calcémica y fosfatémica, y la posibilidad de aumento de la supervivencia cuando se compara con otros análogos establecidos de vitamina D (Calcitriol o Alfacalcidol).

Aunque la vitamina D ha sido ampliamente estudiada en relación a una serie de resultados debido a concentraciones bajas en plasma, así como su relación con varias enfermedades, no existen conclusiones universales definitivas acerca de los beneficios que la suplementación de esta vitamina pueda presentar.

Los estudios observacionales han identificado vínculos con varias enfermedades, pero éstas no han sido evaluadas o no han sido replicados en ensayos controlados aleatorios.

The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) reportó 15 068 pacientes adultos con deficiencia de vitamina D y demostró una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad en los pacientes no tratados. También se ha reportado una asociación entre la deficiencia de vitamina D y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes y dislipidemia.

El estudio UMBRELLA (Revisión de la evidencia a través de revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios observacionales de niveles en plasma de 25-hidroxivitamina D o 1,25-dihidroxivitamina D y ensayos aleatorizados controlados de suplementos de vitamina D), concluye que a pesar de las revisiones sistemáticas y meta-análisis, con evidencia altamente convincente de un claro papel de la vitamina D, no existe sólo un resultado exclusivo, pero posiblemente exista para una combinación de ellos, cabe señalar que este estudio no se realizó exclusivamente en pacientes con enfermedad renal crónica.

Zhenfeng Zheng y cols. En el estudio "Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease" estudiaron la relación entre la mortalidad y la suplementación con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica en 14 estudios. Los pacientes que recibieron alfacalcidol tenían un 46 % (HR , 0,54 , IC 95 % , 0,37-0,80) el riesgo de mortalidad global más baja en comparación con los pacientes no tratados.

Ming Teng y cols. En el estudio "Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study" encontraron que los pacientes que recibieron cualquier forma de inyectable de vitamina D tenían un 20 % (HR , 0,80 ;95 % intervalo de confianza [IC] , 0,76 a 0,83) de mortalidad más baja en comparación con los pacientes que nunca recibieron vitamina D; su análisis estructural marginal estima una baja del 26% en tasa de mortalidad (HR , 0,74 , IC 95 % , 0,71 , 0,79) en los que recibieron vitamina D inyectable en comparación con aquellos que no lo hicieron. Las tasas de mortalidad relacionadas con enfermedades cardiovasculares eran el 7,6 por 100 personas/ año en el grupo de vitamina D, en comparación con el 14,6 por 100 personas/año en el grupo control (P< 0,001).

La extrapolación de los estudios observacionales, con respecto a la reducción de la PTH en pacientes que recibieron tratamiento a base de vitamina D, fueron analizados por Suetonia C. Palmer y cols. En "Meta-analysis: Vitamin D Compounds in Chronic Kidney Disease" encontrando que puede reducir la mortalidad en aproximadamente un 5 % a 10 % a más de 3 años, mientras que el aumento de fósforo puede aumentar la mortalidad en una cantidad similar. Por supuesto, este tipo de análisis no toma en cuenta los posibles efectos pleiotrópicos de la vitamina D que pueden influir en la supervivencia y que no se pueden evaluar mediante pruebas de laboratorio estándar.

En estudios experimentales, el uso de la vitamina D ha sido reportado que causa tanto un aumento y una reducción de la calcificación vascular, con la disparidad entre resultados posiblemente reflejando efectos de las dosis y las diferencias entre los modelos animales.

Al influir en el equilibrio de los inductores e inhibidores de la calcificación, compuestos de vitamina D muestran potenciales efectos beneficiosos sobre la calcificación vascular, a pesar de estas ventajas pueden ser contrarrestados si la terapia provoca un incremento en los niveles de calcio y fósforo. Tomados en conjunto, estos datos indican incertidumbres significativas acerca de los beneficios de la utilización de compuestos de vitamina D y ponen de relieve la ausencia de pruebas de alta calidad para apoyar su uso clínico generalizado.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y la región latinoamericana, incluyendo México, no es una excepción. Dada la alta prevalencia de la diabetes mellitus y de hipertensión arterial sistémica, que son las causas más frecuentes de ERC, así como el envejecimiento de la población, es de esperar que la ERC, en todas sus fases aumente considerablemente en las próximas décadas, con el consecuente impacto en la morbi-mortalidad y el costo para los sistemas de salud.

Todas las etapas de la enfermedad renal crónica se asocian con un aumento significativo en las tasas de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular. Varios factores de riesgo de muerte se han identificado, pero los datos del registro no han mostrado mejoras sustanciales en la supervivencia de las personas con enfermedad renal en estado terminal en los últimos años.

El calcitriol es el más activo de los metabolitos de la vitamina D; se produce casi exclusivamente en el riñón bajo la acción de la enzima 1-alfa hidroxilasa. Una disminución de la masa renal da lugar a un descenso de la producción de calcitriol, conforme la enfermedad renal crónica progresa, los niveles de calcitriol descienden progresivamente.

Las asociaciones entre las concentraciones de vitamina D y diversas afecciones y enfermedades han sido evaluadas en la literatura, estudios observacionales, ensayos aleatorios han examinado el efecto del déficit de vitamina D, así como la suplementación de dicha vitamina con una serie de resultados diversos.

Las guías recomiendan medir el nivel sérico de calcidiol (25-OH-vitamina D), sin embargo, no existe un consenso en los límites de dichos niveles y hay gran controversia en este aspecto entre las diversas sociedades científicas, considerándose déficit las concentraciones inferiores a 10 ng/ml e insuficiencia las concentraciones entre 20 y 32 ng/ml. El 80% de estos pacientes suelen tener concentraciones bajas, y es también muy frecuente entre la población general. Los niveles bajos de calcidiol se asocian a mayor mortalidad, tanto en pacientes con ERC como en la población general.

JUSTIFICACIÓN

En base de los resultados proponer la medición de vitamina D en paciente con ERC de forma rutinaria para detectar oportunamente los pacientes con déficit y así iniciar o ajustar el tratamiento con análogos de vitamina D y poder disminuir el riesgo de mortalidad asociado a esta enfermedad

HIPÓTESIS

El déficit de la vitamina D actúa como un factor independiente que incrementa el riesgo de mortalidad en paciente con Enfermedad renal crónica.

HIPÓTESIS NULA

El déficit de la vitamina D actúa como un factor independiente que reduce el riesgo de mortalidad en paciente con Enfermedad renal crónica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si el déficit de la vitamina D incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Establecer si la suplementación de vitamina D disminuye la mortalidad
- 2- Determinar la asociación entre déficit de vitamina D y la calcificación vascular
- 3- Determinar la asociación entre déficit de vitamina D e hipertrofia ventricular izquierda
- 4- La suplementación de vitamina D de manera oportuna es capaz de mejorar la supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica que presentan déficit de vitamina D.
- 5- Clasificar las revisiones y los artículos acerca del déficit de vitamina D, según el factor de impacto de la revista que publica la revisión y el artículo

MÉTODOLÓGÍA:

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos bibliográficas computarizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Médica, Índice Médico Español, Cochrane Library), incluyendo artículos de revisión y metaanálisis (a partir de las listas de referencias), publicaciones secundarias, búsquedas manuales a partir de las citas bibliográficas de los artículos originales, resúmenes de congresos, tesis doctorales (registro de publicaciones de facultades).

La calidad de los estudios se evaluó utilizando la lista de verificación de Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Efectos combinados se calcularon como cocientes de riesgo (RR) con modelos de efectos aleatorios.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Los estudios se incluyeron en el meta-análisis si cumplían los siguientes criterios: Revisiones sistemáticas, meta-análisis, artículos transversales, cohortes (prospectivas, retrospectivas y ambispectivas) de la literatura publicada en MEDLINE, Embase, the Cochrance Library, que examinaban asociaciones observacionales entre las concentraciones de vitamina D circulante y cualquier resultado clínico, ensayos que evaluaron la administración de suplementos con vitamina D o los compuestos activos (ambos establecidos y nuevos compuestos de vitamina D), publicaciones realizadas en el periodo comprendido de 2008 a 2013, artículos que sean escritos en idioma inglés, artículos que se encuentren en informes originales.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Estudios realizados en población pediátrica.

Estudios realizados en pacientes sin enfermedad renal crónica.

Publicaciones realizadas en revistas no indexadas y que no cuenten con determinación de factor de impacto de la revista.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis bivariado estimando riesgos relativos y riesgos relativos acumulados mediante modelo de efectos fijos, intervalos de confianza y p de heterogeneidad con prueba de Dersimonian y Laird's (Q de Cochran), se calculó sesgo de publicación a través de prueba de Egger, se establece $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Los resultados se muestran en gráfico de Galbraith, gráfico de Forest Plot, gráfico de embudo (Funnel plot), gráfico de Egger.

RESULTADOS

Se realiza el análisis de 15 estudios de cohorte y meta-análisis con una población acumulada de 128,073 sujetos, se estima el riesgo relativo (RR) global para mortalidad asociada a deficiencia de vitamina D con RR 0.41 (IC95% 0.37-0.45) p de heterogeneidad 0.005 (tabla 2) en el modelo de efectos fijos, sesgo de publicación ($p=0.0062$).

Siendo el resultado estadísticamente significativo, demostrando una relación directa con déficit de vitamina D y mortalidad por cualquier causa y cardiovascular

De los 15 estudios incluidos observacionales, siete eran estudios de cohortes prospectivos, el restante 5 consistió en 3 estudios de cohortes históricas y 2 estudios de cohortes retrospectivos. Trece estudios informaron los pacientes con ESRD en diálisis y dos pacientes con ERC no en diálisis. 1 estudio comparó el calcitriol contra ningún tratamiento alternativo de Vitamina D activa, dos estudios de paricalcitol en comparación contra ningún tratamiento activo de vitamina D y cuatro estudios compararon alfacalcidol contra ningún tratamiento vitamina D activa, 8 estudios midieron el déficit de vitamina D contra grupo control con niveles séricos dentro de normalidad.

Se utilizaron modelos estadísticos sofisticados en estos estudios observacionales. 12 estudios utilizaron un modelo de Cox de línea de base de covarianza fija, dos estudios utilizaron un modelo dependiente de tiempo Cox, y 1 estudio utilizó dos modelos de Cox.

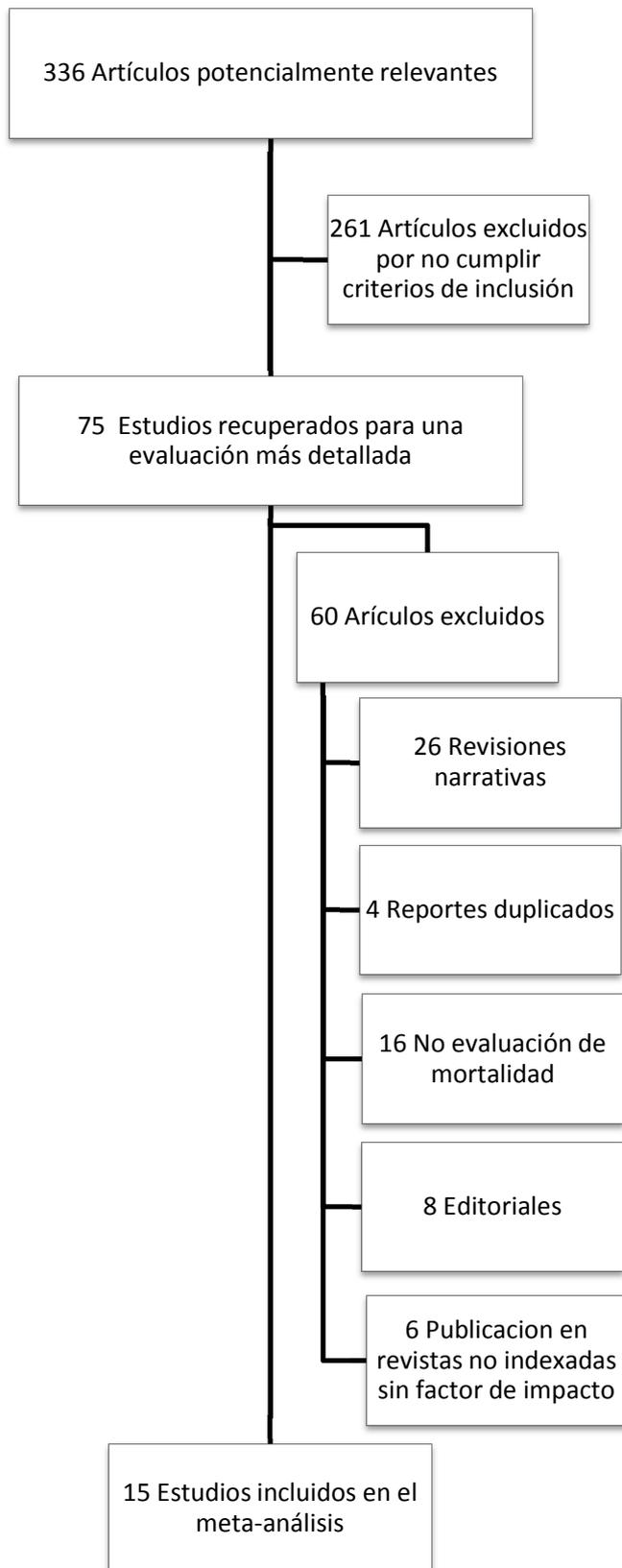
La vitamina D y la mortalidad por cualquier causa

Los 15 estudios examinaron la asociación entre niveles séricos de vitamina D, por todas las causas de mortalidad. Los pacientes que recibieron cualquier tratamiento con analogos de vitamina D tenían un RR 0.41 (IC 95% 0.37-0.45) el riesgo de mortalidad general más baja en comparación con los pacientes no tratados.

La vitamina D y la mortalidad cardiovasculares Cuatro estudios informaron la HR entre el deficit de vitamina D y la mortalidad cardiovascular mediante un modelo de Cox crudo y cinco mediante un modelo de Cox referencia ajustada.

Dosis de vitamina D y la mortalidad por cualquier causa

Tres estudios informaron la relación entre la dosis de vitamina D activa y mortalidad por cualquier causa. El tratamiento con calcitriol se asoció con una disminución dependiente de la dosis en la mortalidad por todas las causas. No había ninguna ventaja de supervivencia cuando la dosis de calcitriol superó los 7 ug por semana. No se encontró una respuesta dependiente de dosis con paricalcitol.



Discusión

Compuestos de vitamina D activa se asociaron con un menor riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis y los pacientes con ERC no requieren diálisis. Varios mecanismos pueden explicar cómo la vitamina D puede modificar el riesgo de mortalidad. La vitamina D regula el sistema renina-angiotensina, mejora la secreción y sensibilidad a la insulina, inhibe la proliferación de células del músculo liso vascular, protege la función celular endotelial normal, modula procesos inflamatorios, inhibe la actividad anticoagulante, e inhibe la hipertrofia de las células del miocardio y su proliferación. Estos hallazgos sugieren que la vitamina D puede disminuir la mortalidad a través de múltiples vías. Aunque el mecanismo real de la mortalidad no está claro, la muerte del paciente se ha asociado con calcificaciones vasculares, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción ventricular izquierda. Los efectos protectores de varios órganos de la vitamina D pueden explicar la menor tasa de mortalidad encontrado en estos pacientes.

La mayoría de los estudios incluidos en este meta-análisis tuvo un sesgo de selección. Por ejemplo, el estudio de Teng et al. Tuvieron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de la edad del paciente, causa principal de la insuficiencia renal, índice de masa corporal, presión arterial y niveles de hormona paratiroidea intacta y hemoglobina. Varios estudios incluidos en el meta-análisis utilizaron técnicas estadísticas sofisticadas, como el ajuste por factores de confusión dependientes del tiempo, propensión puntuación de coincidencia o modelos estructurales marginales, para imitar el diseño de ensayos controlados aleatorios. Sólo las características de los pacientes que fueron tratados con análogos de la vitamina D eran conocidos por los investigadores.

La presencia potencial de factores de confusión no medidos impidió cualquier conclusión de la causalidad, incluso cuando se utilizaron métodos estadísticos sofisticados. La ventaja en la supervivencia asociada con el tratamiento activo de vitamina D se produjo de una manera dependiente de la dosis.

El meta-análisis detecta pequeñas diferencias en la supervivencia asociados con diferentes análogos de la vitamina D activa

CONCLUSIONES

Los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios que presentan o no requerimientos de tratamiento de sustitución de la función renal, incrementan significativamente la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en una relación directamente proporcional con el déficit de niveles séricos de vitamina D, también se ha demostrado que la sustitución de vitamina D, mediante sus distintos análogos mejoran la supervivencia, disminuyendo el riesgo de muerte cardiovascular y por cualquier causa, como otros efectos documentados la calcificación vascular puede disminuir, sin embargo también se ha demostrado que es dosis dependiente, pudiendo presentar un efecto paradójico a dosis mayores, siendo esto aún no concluyente, la información actual permite recomendar la sustitución de vitamina D en pacientes que presenten déficit de la misma, siendo una situación con una elevada prevalencia en paciente con enfermedad renal crónica, pero no un estado universal de la misma, por lo cual debe de medirse niveles séricos de vitamina D de manera rutinaria en esta población, lo cual podría repercutir en una disminución en mortalidad.

Ensayos controlados aleatorios bien diseñados son necesarios para evaluar los beneficios de supervivencia de la vitamina D.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ming Teng,
Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study
J Am Soc Nephrol

2. Csaba P
Association of Activated Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease
Arch Intern Med

3. Abigail B. Shoben
Association of Oral Calcitriol with Improved Survival in Nondialyzed CKD
J Am Soc Nephrol

4. Rukshana Shroff
Can vitamin D slow down the progression of chronic kidney disease?
Pediatr Nephrol

5. ML Melamed
Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study
Kidney International

6. Ishir Bhan
Clinical Measures Identify Vitamin D Deficiency in Dialysis
Clin J Am Soc Nephrol

7. Kamyar Kalantar-Zadeh
Clinical Outcomes with Active versus Nutritional Vitamin D Compounds in Chronic Kidney Disease
Clin J Am Soc Nephrol

8. Mariko Ogawa
Effect of Alfacalcidol Therapy on the Survival of Chronic Hemodialysis Patients
Therapeutic Apheresis and Dialysis

9. R. Mehrotra
Hypovitaminosis D, neighborhood poverty, and progression of chronic kidney disease in disadvantaged populations
Clinical Nephrology

10. Myles Wolf
Impact of Activated Vitamin D and Race on Survival among Hemodialysis Patients
J Am Soc Nephrol

11. David J. Friedman
Impact of activated vitamin D on insulin resistance in nondiabetic chronic kidney disease patients
Clinical Endocrinology

12. G. Jean
Impact of Hypovitaminosis D and Alfacalcidol Therapy on Survival of Hemodialysis Patients: Results from the French ARNOS Study
Nephron Clin Pract

13. Lijuan Xu

Impact of Vitamin D on Chronic Kidney Diseases in NonDialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
PLoS ONE

14. Ravi Thadhani
Is Calcitriol Life-Protective for Patients with Chronic Kidney Disease?
J Am Soc Nephrol

15. Tetsuo Shoji
Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 α -hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population
Nephrol Dial Transplant

16. Suetonia C
Meta-analysis: Vitamin D Compounds in Chronic Kidney Disease
Annals of Internal Medicine

17. Zhenfeng Zheng
Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies
BMC Nephrology

18. GEOFFREY A. BLOCK
Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis
J Am Soc Nephrol

19. F Tentori
Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs
Kidney International

20. F Tentori
Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Study
Am J Kidney Dis

21. Manuel Naves-Díaz
Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients
Kidney International

22. Tsuneo Konta
Patient Survival and the Combination of Vitamin D and Phosphorus Binder in Dialysis
Dialysis & Transplantation

23. Christian S. Shinaberger
Ratio of Paricalcitol Dosage to Serum Parathyroid Hormone Level and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients
Clin J Am Soc Nephrol

24. Daniel Zehnder
Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation
Kidney International

25. CP Kovesdy
Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease
Kidney International

26. Ming Teng
Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy
N Engl J Med

27. Adrian Covic
The Effects of Vitamin D Therapy on Left Ventricular Structure and Function – Are These the Underlying Explanations for Improved
Nephron Clin Pract

28. Godwin O. Wolisi
The Role of Vitamin D in Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease
Seminars in Dialysis

29. Cortney R. Bosworth
The serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentration, a marker of vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease
Kidney International

30. F Tentori
The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice
Nephrol Dial Transplant

31. JACKW. COBURN
Use of active vitamin D sterols in patients with chronic kidney disease, stages 3 and 4
Kidney International

32. Anca Gal-Moscovici
Use of vitamin D in chronic kidney disease patients
Kidney International

33. Anastassios G. Pittas
Vitamin D and Cardiometabolic Outcomes: A Systematic Review
Ann Intern Med

34. ADEERA LEVIN
Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease?
Kidney International

35. Evropi Theodoratou
Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised
BMJ

36. Rajiv Chowdhury
Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention
BMJ

37. James Goya Heaf
Vitamin D and Stage 5 Chronic Kidney Disease: A New Paradigm?
Seminars in Dialysis

38. Jorge N. Artaza
Vitamin D and the Cardiovascular System
Clin J Am Soc Nephrol

39. Mariano Rodriguez
Vitamin D and Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease
Kidney Blood Press Res

40. Michael F Holick
Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences
Am J Clin Nutr

41. Uwe Querfeld
Vitamin D deficiency and toxicity in chronic kidney disease: in search of the therapeutic window
Pediatr Nephrol

42. Beena Bansal
Vitamin D deficiency in hemodialysis patients
Indian Journal of Endocrinology and Metabolism

43. Sindhaghatta Venkatram
Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit
Critical Care

44. ASHOK KUMAR YADAV
Vitamin D deficiency, CD4+CD28null cells and accelerated atherosclerosis in chronic kidney disease
Nephrology

45. Michael F. Holick
Vitamin D for Health and in Chronic Kidney Disease
Seminars in Dialysis

46. LAURENCEE. CARROLL
Vitamin D Metabolism in Chronic Kidney Disease: A Link Between Bone and Cardiovascular Disease
The Journal of Lancaster General Hospital

47. Stefan Pilz
Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease
Nephrol Dial Transplant

48. Praveen Kandula
Vitamin D Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials
Clin J Am Soc Nephrol

49. K.J. Martin
Vitamin D supplementation in CKD
Clinical Nephrology

50. Maria Chan
Vitamin D therapy (supplementation) in early chronic kidney disease

Kidney Health Australia

51. Michal L. Melamed
Vitamin D Therapy in Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease
Clin J Am Soc Nephrol

52. Durant F
Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis
American Journal of Nephrology

53. Dennis L. Andress
Vitamin D Treatment in Chronic Kidney Disease
Seminars in Dialysis

54. Sharon M Moe
Vitamin D, Cardiovascular Disease, and Survival in Dialysis Patients
JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH

55. Patrick H. Biggar
Vitamin D, chronic kidney disease and survival: a pluripotent hormone or just another bone drug?
Pediatr Nephrol

56. Abigail B. Shoben
Association of Oral Calcitriol with Improved Survival in Nondialyzed CKD
J Am Soc Nephrol

APÉNDICES

Gráfico 1. Gráfico de Galbraith

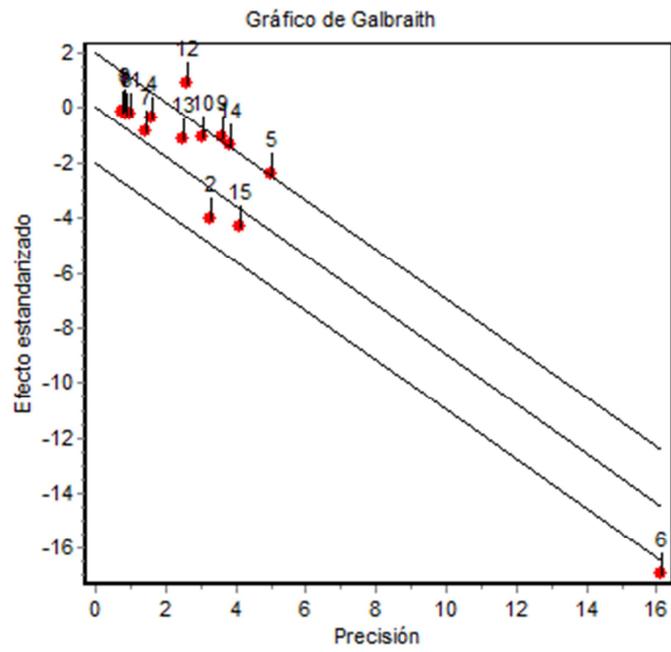


Tabla 2. Meta-análisis de 15 estudios. Asociación entre deficiencia de vitamina D y mortalidad

Estudio	Año	n	RR	IC(95.0%)		E. fijos
1 Ming Teng, et al	2003	520	0.81	0.07	9.37	0.17
2 Tetsuo Shoji, et al	2004	242	0.29	0.16	0.52	2.88
3 Ming Teng, et al	2005	51037	0.74	0.08	6.85	0.21
4 F Tentori, et al	2006	315	0.79	0.24	2.60	0.73
5 ML Melamed, et al	2006	1007	0.62	0.42	0.92	6.81
6 Kovesdy CP, et al	2008	520	0.35	0.31	0.40	70.09
7 Manuel Naves-Díaz, et	2008	16004	0.55	0.14	2.16	0.55
8 Christian S. Shinaberg	2008	16455	0.85	0.08	9.07	0.18
9 Abigail B. Shoben, et	2008	1418	0.74	0.43	1.27	3.50
10 Abigail B. Shoben, et	2008	1418	0.70	0.37	1.32	2.54
11 F Tentori, et al	2009	38066	0.78	0.11	5.53	0.27
12 Tsuneo Konta, et al	2010	305	1.38	0.65	2.91	1.85
13 Stefan Pilz, et al	2011	181	0.63	0.29	1.37	1.72
14 G. Jean, et al	2011	324	0.70	0.42	1.17	3.96
15 Mariko Ogawa, et al	2012	261	0.35	0.22	0.56	4.54
Efectos fijos		128073	0.41	0.37	0.45	
p<0.05 p de hterogeneidad						

Gráfico 2. Gráfico de Forest Plot

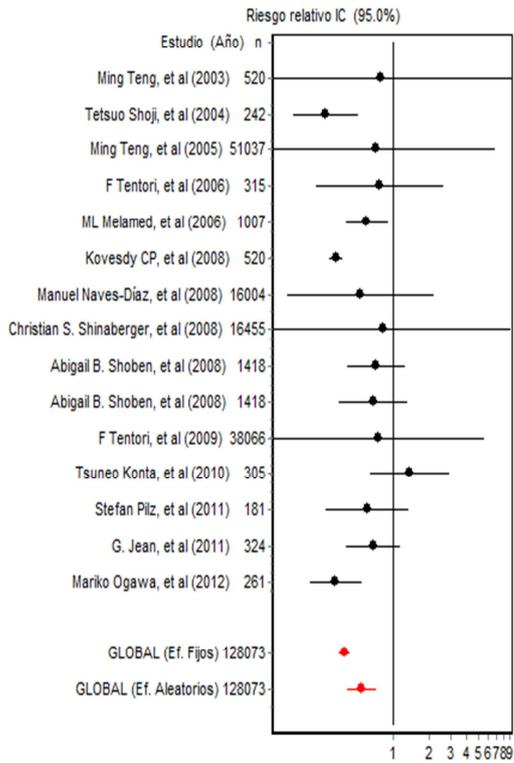


Gráfico 3. Gráfico de Forest Plot para riesgo relativo acumulado

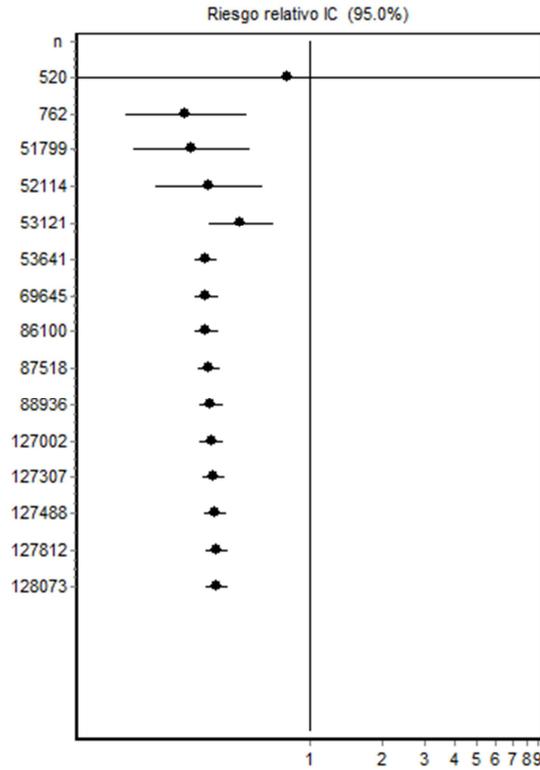


Gráfico 4. Gráfico de embudo para identificar sesgo de publicación

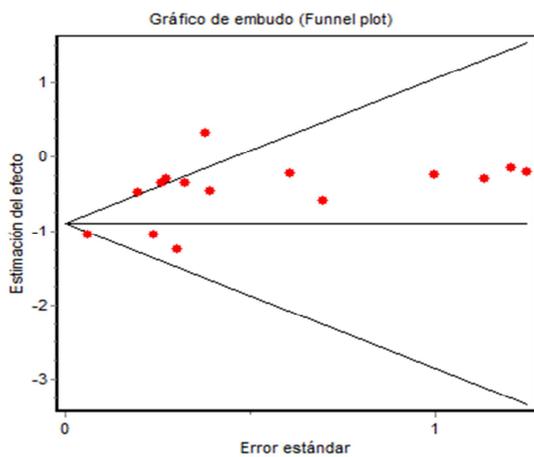


Gráfico 5. Gráfico de Egger

