



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"CORRELACIÓN ENTRE NIVELES DE VITAMINA D SÉRICOS Y CALCIURIA EN
MUJERES POSTMENOPAÚSICAS"**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. JUDITH VIRIDIANA RUIZ RAVADÁN

ASESORES DE TESIS:

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

CIUDAD DE MÉXICO 2020



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Olga Lidia Vera Lastra

Jefa de Departamento de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Asesor de Tesis

Jefa de Departamento de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Judith Viridiana Ruiz Ravadán

U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”

Instituto Mexicano del Seguro Social

NÚMERO DE REGISTRO: R-2019-3501-098

ÍNDICE

I.	RESUMEN	4
II.	ABSTRACT	5
III.	INTRODUCCIÓN	6
IV.	MATERIAL Y MÉTODO	12
V.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
VI.	RESULTADOS	15
VII.	DISCUSIÓN	24
VIII.	CONCLUSIONES	27
IX.	BIBLIOGRAFÍA	28

RESUMEN

TÍTULO:“Correlación entre niveles de vitamina D séricos y calciuria en mujeres postmenopáusicas”.

MATERIAL Y MÉTODOS:Estudio transversal analítico realizado de junio 2019 a febrero 2020 en mujeres en edad de postmenopausia a quienes se les realizó medición en sangre de vitamina D, recolección de orina en 24 horas y carga oral de calcio para cuantificación de calcio urinario. Se realizó una estadística analítica para la evaluar la asociación entre las variables cuantitativas en donde se calculó el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS: Se evaluaron 19 pacientes. Se categorizó según los resultados de la 25 OH Vitamina D en suficiencia mayor a 30 ng/mL (0 pacientes), insuficiencia de 21 a 29 ng/mL (3 pacientes) y deficiencia menor a 20 ng/mL (16 pacientes) y según los resultados de la calciuria en 24 horas en hipercalciuria >250 mg/24 horas (0 pacientes); normocalciuria 101-249 mg/24 horas (4 pacientes); e hipocalciuria <100 mg/dL (15 pacientes). No se encontró una correlación entre la vitamina D y la calciuria en 24 horas (análisis de correlación de Pearson: $r = -0.0419$), sin embargo sí se evidenció una correlación positiva débil entre los niveles de vitamina D y el índice Ca/Cr en la precarga ($r = 0.2234$).

CONCLUSIONES: Se evidenció a un 84.21% de las pacientes con deficiencia de vitamina D. Las características de la calciuria absorbida fueron la normocalcemia y la hipocalciuria y se encontró una correlación positiva débil entre los valores de vitamina D y el índice Ca/Cr en la precarga.

PALABRAS CLAVE: Postmenopausia, Vitamina D, Calciuria, Precarga, Postcarga.

ABSTRACT

TITLE: "Correlation between serum vitamin D levels and calciuria in postmenopausal women".

MATERIAL AND METHODS: Analytical cross-sectional study carried out from June 2019 to February 2020 in women of postmenopausal age who underwent vitamin D blood measurement, 24-hour urine collection and oral calcium load for urinary calcium quantification. An analytical statistic was performed to evaluate the association between the quantitative variables where the Pearson's correlation coefficient was calculated.

RESULTS: 19 patients were evaluated. It was categorized according to the results of 25 OH Vitamin D in sufficiency greater than 30 ng / mL (0 patients), insufficiency from 21 to 29 ng / mL (3 patients) and deficiency less than 20 ng / mL (16 patients) and according to 24-hour calciuria results in hypercalciuria > 250 mg / 24 hours (0 patients); normocalciuria 101-249 mg / 24 hours (4 patients); and hypocalciuria < 100 mg / dL (15 patients). No correlation was found between vitamin D and 24-hour calciuria (Pearson's correlation analysis: $r = -0.0419$), however a weak positive correlation between vitamin D levels and the Ca / Cr index is evident. in the preload ($r = 0.2234$).

CONCLUSIONS: It was evident in 84.21% of the patients with vitamin D deficiency. The characteristics of the absorptive calciuria were normocalcemia and hypocalciuria and a weak positive correlation was found between the vitamin D values and the Ca / Cr index in the preload.

KEY WORDS: Postmenopause, Vitamin D, Calciuria, Preload, Afterload

INTRODUCCIÓN

El 99% del calcio corporal total reside en el hueso, y el 99% de éste se localiza dentro de la estructura cristalina de la fase mineral. El 1% restante del calcio óseo puede intercambiarse rápidamente con el calcio extracelular. El calcio extracelular es el sustrato principal para la mineralización del cartílago y hueso, pero también actúa como cofactor de numerosas enzimas extracelulares, entre las que destacan las enzimas de la cascada de la coagulación, y como fuente de iones de calcio que actúan como moléculas de señalización en una gran variedad de procesos intracelulares. Algunos de estos procesos son la automaticidad del nervio del músculo; la contracción de músculo cardíaco, esquelético y liso; la liberación de neurotransmisores y distintos tipos de secreción endócrina y exocrina. En la sangre el 50% del calcio total está unido a proteínas, principalmente la albúmina y globulinas. La concentración sérica de calcio iónico es de 1,2 mmol/L aproximadamente, y ésta fracción iónica es biológicamente activa y está regulada por mecanismos hormonales (1).

El metabolismo del calcio en el organismo está regulado por la acción de varios tejidos, entre ellos el intestino, riñón, hueso, tejido graso y cerebro. La absorción intestinal de calcio proveniente de la dieta es un proceso esencial para mantener el balance cálcico y un hueso saludable, tiene una eficiencia moderada, ya que sólo el 35% de la dieta es absorbido y es dependiente de un adecuado estado de vitamina D.

El área proximal del intestino y el duodeno es donde la absorción de calcio regulado por la vitamina D ocurre, sin embargo existe evidencia de la participación del duodeno distal, yeyuno, íleon distal, ciego y epitelio colónico. La evidencia demuestra que la expresión del receptor de la vitamina D en estos segmentos es necesaria para una absorción eficiente. El efecto de la $1, 25 (OH)_2$ consiste en la inducción de la expresión génica del receptor de la vitamina D, estos datos están basados en la hipótesis de que el componente saturable de la absorción de calcio duodenal regulado por $1, 25 (OH)_2$ es un proceso transcelular, sin embargo existen varios modelos de como el calcio atraviesa la barrera intestinal. 1. Modelo de la difusión facilitada: La captación de calcio inicia en el borde en cepillo de la membrana, mediado por los receptores vanilloides de la familia 6 del potencial transitorios (TRPV6 aka CaT1 o ECAC2), un canal apical de calcio de membrana. El papel central en éste modelo es la unión citoplásmica de calcio a la proteína calbindina D. Existen dos tipos de calbindina D; una intestinal (D9 k) y una renal (D28). Se ha demostrado que en la deficiencia de vitamina D los niveles de calbindina están reducidos significativamente y que ante la administración de $1, 25 (OH)_2$ incrementan significativamente. El paso final en éste modelo es la extrusión de calcio

de la célula dependiente de energía. La extrusión de calcio es mediado por la ATPasa 1 b en la parte basolateral del enterocito, la cual también se ve reducida por los niveles disminuidos de $1, 25 (\text{OH})_2$.

2. Transporte vesicular: un mecanismo alternativo propuesto para el transporte de calcio es mediante el secuestro de calcio en vesículas dentro de la célula. Se ha observado que el tratamiento con $1, 25 (\text{OH})_2$ incrementa en 3.1 veces los lisosomas en el intestino e incrementa la liberación de enzimas lisosomales. Durante el proceso de absorción de calcio, inicialmente el calcio se absorbe mediante endosomas en el borde en cepillo de la membrana intestinal.

3. Transcaltaquia: es un modelo de transporte de calcio que ocurre a los minutos de exposición de $1, 25 (\text{OH})_2$ en el lado basolateral del enterocito, independiente de nuevos eventos transcripcionales; esto sugiere que existe un receptor en la superficie basolateral del epitelio, la proteína de unión a la vitamina D. Los datos sugieren que este modelo representa un rol novedoso y no nuclear para el receptor de la vitamina D (VDR). También se propone otra proteína de unión a la vitamina D llamada proteína de unión esteroidea de respuesta rápida asociada a la membrana (MARRS), también de activación rápida y sin participación transcripcional.

4. Movimiento paracelular mediante uniones estrechas: se ha observado que la vitamina D aumenta el flujo paracelular del calcio particularmente en el yeyuno e íleon secundario a un cambio en la selectividad de la carga en las conexiones estrechas (2).

El transporte de calcio a través de la superficie antiluminal del enterocito, el último proceso implicado en la absorción intestinal de calcio, depende de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El mecanismo principal de salida de calcio es la bomba de Ca^{2+} dependiente de ATP inducible por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (PMCA1b). La afinidad de la bomba por el calcio es aproximadamente 2,5 veces mayor que la de la calbindina. Con un consumo elevado de calcio puede actuar también en la transferencia de calcio a través de la membrana basolateral un intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ independiente de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1).

La PTH juega un rol central en la regulación tanto del calcio y fósforo. Cuando existe una reducción del calcio iónico extracelular Ca^{++} (potencialmente causado por un incremento del fósforo extracelular) se estimula la liberación de PTH de la glándula paratiroides. Ésta hormona actúa aumentando el Ca^{++} por absorción renal e inhibiendo la reabsorción de fósforo produciendo fosfaturia. En el riñón, la PTH (y la hipocalcemia) pueden también estimular la conversión de la 25 , hidroxivitamina D inactiva $25(\text{OH})\text{D}$ en el metabolito activo $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}$ por activación del gen que codifica para la enzima 25 -hidroxivitamina D-1alfa hidroxilasa (CYP27B1) por la vía AC/PKA. La $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}$ ejerce actividades endocrinas para incrementar la absorción intestinal de Ca^{++} . La PTH también puede incrementar el recambio óseo mediante la resorción ósea de Ca^{++} y fósforo.

La hormona paratiroidea está compuesta de una cadena peptídica de 84 aminoácidos y es el calcio ionizado del líquido extra celular, Ca^{++} , el regulador predominante en la producción de PTH. El calcio iónico se une al receptor del sensor del calcio (CaSR) en la célula paratiroidea, lo que resulta

en una señalización en las células de la glándula paratiroides, donde se inhibe la secreción de PTH. La máxima secreción de PTH ocurre con concentraciones de Ca^{++} de aproximadamente 0.5 mmol/L o más bajas. La vida media de la PTH (1-84) es de solo unos minutos y su aclaramiento es renal. Las concentraciones de Ca^{++} reducidas incrementa la proliferación celular en la glándula paratiroides.

La forma activa de la vitamina D, 1, 25 dihidroxivitamina D (calcitriol/1, 25 (OH)₂ D inhibe la transcripción genética de PTH e inhibe la proliferación celular paratiroidea por el complejo génico Myc. Además, la transcripción génica del CaSR también está regulada hacia el alza por la 1, 25 (OH)₂ D. Otros moduladores adicional de la secreción de PTH han sido reportados, incluyendo cationes como litio, factor de crecimiento transformador alfa (TGF alfa), prostaglandinas y fosfatos inorgánicos. Evidencia reciente ha demostrado un rol regulador del factor fosfaturico y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF23), que parecen disminuir tanto la expresión y secreción de PTH.

El calcio es absorbido por la mayoría de los segmentos de la nefrona, pero la mayoría (aproximadamente el 65%) ocurre en el túbulo proximal junto con el transporte de solutos como el sodio y el agua. El transporte activo de sodio lleva a cabo un movimiento paracelular del calcio generando un gradiente de concentración para la difusión de calcio por convección o por arrastre. La regulación del calcio absorbido por la PTH está restringido a los sitios de la nefrona distal, aproximadamente el 20% del Ca^{++} filtrado es reabsorbido en la rama gruesa ascendente cortical del asa de Henle, mediante la unión de la PTH a su receptor PTH1R aumentando la reabsorción de Ca^{++} e incrementando la actividad del cotransportador Na/K/2CL que lleva a cabo la reabsorción y de NaCl que estimúlala reabsorción paracelular de Ca^{++} y Mg^{++} . El CaSR también está presente en éste lugar de la nefrona e incrementa el Ca^{++} extracelular vía CaSR el cual hace una regulación a la alza de Claudina 14 y disminuye la reabsorción paracelular de Ca^{++} . Finalmente, aproximadamente el 15% del Ca^{++} filtrado es reabsorbido en el túbulo contorneado distal y los túbulos conectores. La entrada del Ca^{++} en el TCD es a través de la membrana apical del TCD y la que es regulada en los túbulos conectores es mediante el receptor TRPV5, un canal altamente selectivo para el Ca^{++} . Los iones de calcio atraviesan la membrana apical desde el lumen tubular vía TRPV5 hacia la superficie de la membranabasolateral por proteínas como la calbindina-D28 K y posteriormente son transportados hacia la circulación por el intercambiador Na/Ca 1 (NCX1). La PTH estimula la absorción de calcio a través de este transportador celular activo regulando la expresión del TRPV5 y NCX1.

Una acción destacada de la PTH en el riñón es la inhibición de la reabsorción del fosforo. El transporte renal de fosforo se restringe a los túbulos proximales en donde los cotransportadores 2 Na dependientes, NaPi-IIa (NPT2a, SLC34A1) y NaPi-IIc (NPT2c SLC34A3) se expresan

exclusivamente el borde en cepillo de la membrana y median la captación desde el líquido intraluminal. Los túbulos proximales expresan el PTH1R en la membrana apical y basolateral, la unión de PTH a éste receptor resulta en una regulación a la baja en donde el transportador (NaPi-IIa y NaPi-IIc) es removido del borde en cepillo de la membrana, continuando con endocitosis y posteriormente NaPi-II es transportado a los lisosmas para su degradación. La formación de cAMP mediada por PTH escapa de las células, y una cantidad considerable aparece en la orina. El cAMP es un reflejo de la acción del PTH1R en los túbulos proximales. EL cAMP nefrogénico es considerado un índice confiable de la función de la PTH (3).

Cuando se expone a la radiación ultravioleta, el precursor cutáneo de la vitamina D, 7-deshidrocolesterol, sufre una escisión fotoquímica del enlace de carbono entre los carbonos 9 y 10 del anillo esteroide. El producto resultante, previtamina D, es termolábil y durante un período de 48 h sufre una reordenación molecular dependiente de la temperatura que da lugar a la producción de vitamina D. Otra posibilidad es que este producto termolábil puede isomerizarse en dos productos biológicamente inertes: lumisterol y taquisterol. Esta fotoisomerización alternativa impide la producción de cantidades excesivas de vitamina D durante una exposición prolongada al sol. El grado de pigmentación cutánea, que aumenta en respuesta a la exposición solar, regula también la conversión de 7-deshidrocolesterol en vitamina D mediante el bloqueo de la penetración de los rayos ultravioletas. La otra fuente de vitamina D es la alimentación. La carencia de vitamina D es un trastorno prevalente y se ha comprobado que contribuye de manera notable a la osteopenia y al riesgo de fractura. Las fuentes alimentarias principales de vitamina D son los productos lácteos enriquecidos, la yema de huevo, los aceites de pescado y los cereales enriquecidos. La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D₂, mientras que la de origen animal es vitamina D₃. Estas dos formas tienen potencias biológicas equivalentes y se activan con la misma eficiencia por las hidroxilasas en el ser humano; sin embargo, la vitamina D₃ puede ser más efectiva para aumentar la concentración de 25-hidroxivitamina D. Esta diferencia puede estar causada por la población estudiada, porque el modesto aumento de la semivida de la 25-hidroxivitamina D₂ frente a la 25-hidroxivitamina D₃ está influido por el genotipo y la concentración de proteína de unión a vitamina D (VDBP). La vitamina D se absorbe por los linfáticos y entra en la circulación unida principalmente a la VDBP, aunque una fracción de la vitamina D circula unida a la albúmina. La VDBP humana es una α -globulina de 52 kDa sintetizada en el hígado. La proteína tiene una afinidad alta por 25(OH)D pero también se une a la vitamina D y a 1,25(OH)₂D₃. Alrededor del 88% de la 25(OH)D circula unida a VDBP, 0,03%, está libre y el resto circula unida a la albúmina. El 85% de la 1,25(OH)₂D₃ se une a VDBP, el 0,4% circula libre y el resto unida a la albúmina. En el hígado, la vitamina D sufre 25-hidroxilación por una enzima parecida al citocromo P450 presente en las

mitocondrias y en los microsomas. La semivida de la 25(OH)D es de 2 a 3 semanas, aproximadamente. La 25-hidroxilación de la vitamina D no tiene una regulación estricta; por tanto, las concentraciones sanguíneas de 25(OH)D reflejan la cantidad de vitamina D que entra en la circulación. El último paso en la producción de la hormona activa es la 1 α -hidroxilación de 25(OH)D en 1,25(OH) $_2$ D $_3$. La semivida de esta hormona es de 6 a 8 h, aproximadamente. Igual que la 25-hidroxilasa, la 1 α -hidroxilasa en el túbulo contorneado proximal es una oxidasa de función mixta parecida al citocromo. Al entrar en el enterocito el calcio se une a componentes del complejo del borde en cepillo subyacente a la membrana plasmática. La calmodulina se redistribuye al borde en cepillo en respuesta a la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ y puede tener un papel en este proceso, igual que la calbindina 9K, una proteína de unión a calcio inducible por 1,25(OH) $_2$ D $_3$. El efecto mejor estudiado de la vitamina D en el enterocito es la inducción de la síntesis de calbindina 9K, una proteína de unión al calcio intestinal. Esta proteína tiene una estructura mano EF que permite la unión de dos iones calcio por molécula. La afinidad de la calbindina por el calcio es aproximadamente cuatro veces mayor que la de los componentes de unión al calcio del borde en cepillo, por lo que el calcio se transfiere de manera preferente a la calbindina. La calbindina amortigua la concentración de calcio libre intracelular durante la absorción de calcio. La 1,25(OH) $_2$ D $_3$ tiene numerosos efectos en el hueso, es un regulador transcripcional principal de las dos proteínas más abundantes en la matriz ósea: bloquea la síntesis de colágeno de tipo I y estimula la síntesis de osteocalcina, además estimula la diferenciación de los osteoclastos a partir de precursores de células madre monocito-macrófago in vitro y aumenta la resorción ósea osteoclástica a dosis altas (1).

La absorción de calcio intestinal se reduce hasta en un 75% ante la deficiencia de vitamina D (2).

Está bien establecido que el tratamiento con 1, 25 (OH) $_2$ incrementa la eficacia de la absorción intestinal con la mejor representación en los estudios por Heaney et al. quienes reportaron que la absorción de calcio (medida por Ca sérico a las 5 horas posteriores a una comida con 300 mg de calcio) se incrementó un 25% después de 4 semanas de tratamiento con 50 ug de 25 (OH/D) al día pesar de que los niveles plasmáticos de 1, 25 (OH) $_2$ D no cambiaron (4).

En el estudio de Heaney et al; La absorción de calcio varía según el rango de referencia de 25-hidroxivitamina D, se demostró un 65% en la absorción de calcio en mujeres postmenopausicas con un incremento de 25 (OH)D de 50 a 86.5 nmol/L después de una carga oral de 500 mg de calcio a las 5 horas (5).

Hansel et al encontraron que incrementar 25 (OH)D plasmático de 55 a 160 nmol/L con 50 000 de vitamina D $_2$ al día por 15 días incrementa la absorción de 300 mg de calcio del 24 al 27% (6).

Gallagher et al encontraron que la absorción de calcio incrementa de un 52 a un 58% (con carga oral de calcio de 100 mg a las dos horas) los niveles plasmáticos de 25 (OH) D de 50 a 160 nmol/L después de 1 año con tratamiento de 400-4800 IU vitamina D3 al día (7).

Shapses et al. reportaron que en mujeres postmenopausicas, una intervención de 6 semanas con 2500 UI de vitamina D3 al día incrementó la absorción de calcio en un 3% (8).

Aloia et al. mostraron que una intervención de 8 semanas con un incremento de la dosis de vitamina D3 (0-4000 UI) incrementó la absorción de un 6.7+/-12% entre 40 y 130 nmol de 25(OH) D/I (9).

La prevalencia de insuficiencia de la vitamina D de forma global es alta, hasta 86% en pacientes con osteoporosis. La insuficiencia de vitamina D se considera una epidemia mundial. Se estima que, en el mundo, un billón de personas padecen de insuficiencia de vitamina D (10) y además se confirma la elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D en población joven sana de hasta un 27,58% que no se ha podido relacionar con las horas de insolación ni con el factor de protección solar. La escasa ingesta de alimentos ricos en vitamina D y la ausencia de alimentos enriquecidos, junto con la escasa insolación efectiva en este grupo de edad, son las causas más probables (11).

El tratamiento con calcio y vitamina D está incluido en todas las guías disponibles para el tratamiento y la prevención de osteoporosis (12).

La mayoría de expertos recomienda 800 UI de vitamina D al día como suficientes para prevención de fracturas en adultos mayores, esperado un incremento sérico de la 25OHD por arriba de 50 nmol/ L (20 ng/mL). Basados en estos datos, la deficiencia de vitamina D puede ser definida como una concentración sérica de 25OHD por debajo de 50 nmol (<20 ng/mL). Sin embargo el instituto de medicina para la población norteamericana define deficiencia de vitamina D sérica por debajo de 30 nmol/l para toda la población. Los datos más recientes ha puesto en duda sí 800 UI de vitamina D3 por día son realmente suficientes para alcanzar 50 nmol/l en el 97% de la población, debido a que nuevos métodos utilizados en estudios europeos utilizando inmunoensayos automatizados para cuantificación de 25OH han arrojado que 800 IU/d alcanzan las metas deseadas solo en el 80% de la población adulta lo que sugiere que la administración de 1 600 IU/d podría ser una mejor opción para alcanzar las metas en más del 97.5 de la población (13).

La cuantificación de 25(OH) vitamina D total en sangre es el marcador más preciso del estado de vitamina D en un individuo. El estándar de oro para su medición es la cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), aunque actualmente los laboratorios clínicos utilizan de rutina técnicas de quimioluminiscencia (14).

Existen pruebas de carga cálcica que en teoría permite evaluar la capacidad de absorción intestinal de calcio como la llamada «prueba de Pak» (15).

MATERIAL Y METODOS

El objetivo principal del estudio fue identificar la correlación entre los niveles de vitamina D sérica y la calciuria en 24 horas y carga oral de calcio en pacientes postmenopausicas. Las pruebas de carga cálcica permiten evaluar la capacidad de absorción intestinal de calcio de forma indirecta en la calciuria, con estas se diagnostican varias formas de hipercalciuria; sin embargo, actualmente no está documentado el uso de ésta prueba para evidenciar la asociación entre hipocalciuria absorbiva y deficiencia de vitamina D debido a que el método standarizado es la cuantificación de la absorción de calcio fraccionado utilizando el método doble isotopo de calcio, sin embargo los costos y el acceso limitado a la prueba hacen que sea un método muy limitado en la práctica clínica. Se consideraron como objetivos secundarios: realizar un análisis descriptivo de las covariables clínicas, demográficas y de comorbilidad, determinar qué tipo de comorbilidades son las más prevalentes en la población estudiada, analizar los parámetros bioquímicos, calciuria en 24 horas, el índice Ca/Cr en la precarga y la postcarga, categorizar a la población según los valores de la vitamina D y calciuria en 24 horas y realizar un análisis estadístico para evaluar la correlación entre vitamina D y calciuria en 24 horas, índice Ca/Cr en precarga y postcarga, calcio, fósforo y hormona paratiroidea.

Se realizó un estudio transversal analítico en mujeres en edad de postmenopausia atendidas en el departamento de Unidad Metabólica de Medicina Interna del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo comprendido de junio del 2019 a febrero del 2020.

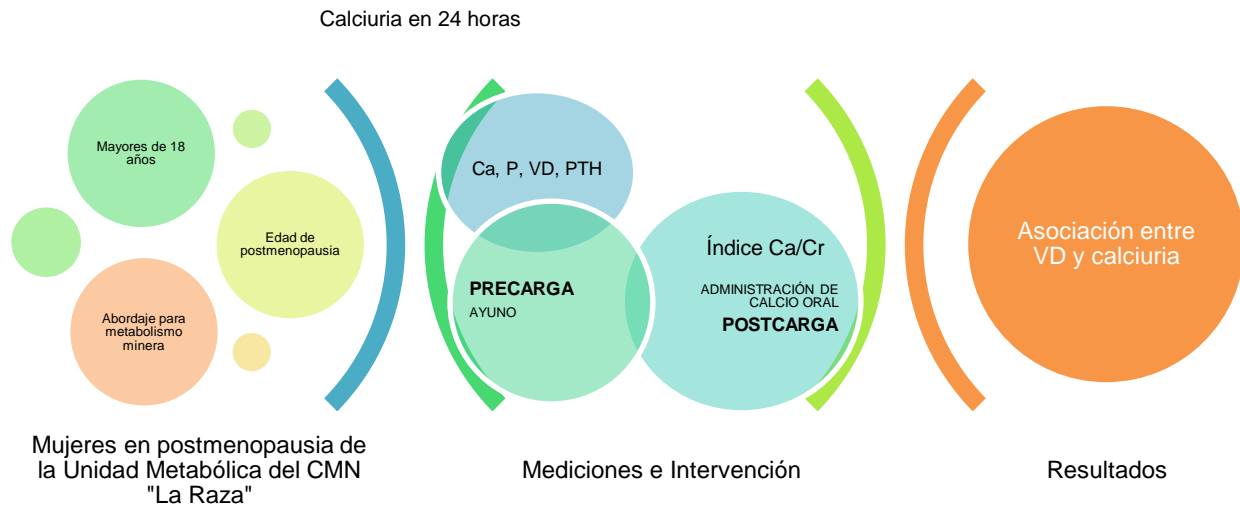
Los criterios de inclusión fueron: mujeres en edad de postmenopausia, evaluadas inicialmente con abordaje para metabolismo mineral con medición de estudios de laboratorio en sangre y orina por la Unidad Metabólica de Medicina Interna y que hayan firmado el consentimiento informado (Anexo 1).

Los criterios de no inclusión fueron pacientes con antecedentes de resección intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal y diarrea crónica, diagnóstico de síndrome de intestino corto, síndrome nefrótico y enfermedad renal crónica con un filtrado glomerular menor a 30 ml/min así como que se encontraran con administración de sustancias que eviten la absorción de vitamina D y calcio,

Los criterios de eliminación fueron que por alguna razón no terminara la prueba de carga oral de calcio o no se le realizara la determinación de vitamina D, sin tratamiento actual con calcio o vitamina D 2 semanas previas antes del estudio y que durante el curso de la investigación expresara su deseo de revocar el consentimiento informado.

Posterior a la aprobación del protocolo de investigación, se les realizó una historia clínica completa, estudios de laboratorio y gabinete basal que incluyeron biometría hemática (BH), electrolitos séricos (Na, K, Cl, Ca, P, Mg), electrolitos urinarios (Na, K, Cl, Ca, P, Mg), química sanguínea (QS), química

hepática completa (QH) , hormona paratiroidea (PTH) y niveles séricos de vitamina D (25-Hidroxivitamina D).



Se realizó una prueba con carga oral de calcio la cual consistió en mantener a las pacientes con una dieta baja en calcio de aproximadamente 400 mg por día por 3 días antes de la prueba. El día previo al estudio se hidrató vía oral al paciente con 300ml de agua a las 21 y 24 horas. El día de estudio nuevamente se hidrató vía oral a las 06:00hrs, con 600ml de agua. A las 8 horas se otorgó una carga oral de calcio vía oral de 1gr a base de dieta polimérica y 2 capsulas de carbonato de calcio de 1gr. Se realizó recolección de orina de 6 a 8hrs (precarga) y de 8 a 12hrs (postcarga) para determinación calciuria y cociente Calcio/Creatinina.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

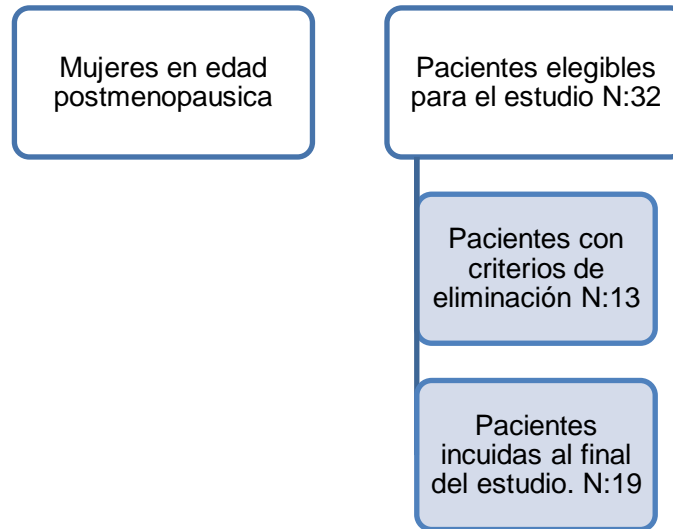
El primer paso fue la estadística descriptiva, en la cual las variables cualitativas se resumieron por frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas por media y desviación estándar para las de distribución normal, o mediana y rango intercuartil (25%-75%) para las de tipo cualitativo. Para determinar el tipo de distribución en las variables cualitativas, se calculó el sesgo y kurtosis, y se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk, determinando normalidad con un error alfa mayor al 5%. Las variables cuantitativas se categorizaron únicamente para fines descriptivos, pues por la “n” limitada, no se mostró beneficio en el análisis de correlación de Spearman, al elaborar tablas de contingencia y prueba de X^2 , o al aplicar el modelo de regresión logística.

En la estadística analítica, para la asociación entre las variables cuantitativas, en especial variable independiente con las variables dependientes, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, considerando una fuerza de asociación de acuerdo al valor de r , siendo de 0.60 a 1.00 como fuerte, de 0.40 a 0.59 como moderado, de 0.20 a 0.39 como débil, y de 0.00 a 0.19 como nulo. El signo de r se refiere al tipo de asociación, siendo positiva o negativa, de acuerdo al tipo de dirección de cada variable. La correlación se ilustró con gráficos de dispersión.

Finalmente, se aplicó el modelo de regresión lineal bivariado para determinar asociación estadística entre las variables. Al no haber encontrado asociación estadística entre la variable independiente y las variables dependientes, se omitió el paso del análisis multivariado. Por la misma razón, tampoco se realizó un análisis estadístico entre las covariables y las variables dependientes, y ante la “n” limitada, el análisis estratificado no fue pertinente. Cabe mencionar que la variable de niveles de vitamina D fue categorizada en los grupos de deficiencia e insuficiencia, al igual que la calciuria en 24 horas en normocalciuria e hipocalciuria; al realizar la tabla de contingencia con ambas variables, no fue posible aplicar la prueba de asociación de X^2 , como se mencionó previamente, por no cumplir con el número de individuos necesarios para realizar el análisis.

RESULTADOS

Se calculó una muestra de 54 pacientes para el periodo de junio del 2019 a febrero del 2020, sin embargo se reclutaron a 32 pacientes quienes cumplieron con los criterios de selección e inclusión de la consulta externa y hospitalización del departamento Unidad Metabólica de Medicina, y se descartaron a 13 pacientes con los criterios de eliminación ya que no se les realizó determinación de vitamina D por no contar en el momento de su ingreso con el recurso en la institución.



Se evaluaron los resultados obtenidos en una muestra 19 pacientes del sexo femenino (100%) con las siguientes características demográficas y clínicas: edad con una media de 64.89 años, peso con media de 62.6 kg, talla con mediana de 1.51 metros con un rango de 1.49 a 1.54 metros. Los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las pacientes

Variable	Resultado
Sexo Femenino	19 (100%)
Tabaquismo	5 (26.32%)
Alcoholismo	2 (10.53%)
Edad	64.89±9.30 años
Peso	62.60±10.51 kg
Talla*	1.51 (1.49-1.54) mts
IMC	27.31±4.33

Se muestran los resultados en media y desviación estándar.

*Variables que presentaron distribución anormal, por prueba de Shapiro-Wilk. Los resultados se resumen por mediana, y rango intercuartil(25%-75%) entre paréntesis

Se resumieron las siguientes variables de comorbilidad: diabetes mellitus tipo 2 en 3 pacientes (15.79%), dislipidemia en 4 pacientes (21.05%), hiperuricemia en 2 pacientes (10.53%), hipotiroidismo en 2 pacientes (10.53%), hipoparatiroidismo en 1 paciente (5.26%), litiasis renal en 1 paciente (5.26%) y cáncer en 2 pacientes (10.53%). 5 pacientes (26.32%) tuvieron tabaquismo positivo y 2 pacientes (10.53%) alcoholismo positivo. Los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidades asociadas en las pacientes

Comorbilidad	Frecuencia
Diabetes mellitus tipo 2	3 (15.79%)
Dislipidemia	4 (21.05%),
Hiperuricemia	2 (10.53%)
Hipotiroidismo	2 (10.53%),
Hipoparatiroidismo	1 (5.26%)
Litiasis renal	1 (5.26%)
Cáncer	2 (10.53%).

Se analizaron parámetros bioquímicos así como la calciuria en 24 horas al inicio y tras realizar la prueba oral con calcio tanto en la precarga como en la postcarga, obteniendo los siguientes resultados, que se resumen en la tabla 3.

Tabla 3 Parámetros bioquímicos y calciuria en 24 horas

Parámetros	Resultado
Volumen urinario en 24 horas	2410.00±708.94 ml
Creatinina urinaria*	29.8 (23.4-34.5) mg/dl
Creatinina urinaria en 24 horas	686.66±183.68 mg/24h
Depuración de creatinina en 24 horas	66.31±17.61 ml/min
Sodio urinario en 24 horas*	71 (45-103) mg/dl
Potasio urinario en 24 horas	32.38 ±14.60 mg/dl
Cloro urinario en 24 horas*	64.5 (46-96) mg/dl

Calcio urinario en 24 horas*	3.6 (3.6-4.2) mg/dl
Fósforo urinario en 24 horas	352.56 ±185.17 mg/dl
Magnesio urinario en 24 horas*	65 (24.52-79.0) mg/dl
Glucosa sérica*	87 (84-92) mg/dL
Creatinina sérica	0.68 ±0.076 mg/dL
Ácido Úrico sérico	5.2 ±0.97 mg/dL
Albúmina sérica	3.92 ±0.21 mg/dL
Calcio sérico	9.15 ±0.37 mg/dL
Fósforo sérico	3.40 ±0.48 mg/dL
Magnesio sérico	2.12 ±0.13 mg/dL
Sodio sérico*	139 (136-141) mg/dL
Potasio sérico	4.33 ±0.41 mg/dL
Cloro sérico	105.89 ±3.34 mg/dL
Vitamina D	15.69 ±4.41ng/dL
Paratohormona*	27.2 (23.2-31.3) mg/dL
Calciuria en 24 horas*	80 (70-100) mg/24h
Índice Ca/Cr en precarga*	0.064 (0.046-0.107)
Índice Ca/Cr en postcarga*	0.072 (0.053-0.117)
Diferencia de precarga y postcarga	0.0075 ±0.030
Porcentaje de la diferencia de precarga y postcarga	2.55 ±36.29

Se muestran los resultados en media y desviación estándar.

*Variables que presentaron distribución anormal, por prueba de Shapiro-Wilk. Los resultados se resumen por mediana, y rango intercuartil(25%-75%) entre paréntesis

A las pacientes se les categorizó según los resultados de la 25 OH Vitamina D en suficiencia mayor a 30 ng/mL, insuficiencia de 21 a 29 ng/mL y deficiencia menor a 20 ng/mL: 0 pacientes con suficiencia, 3 pacientes con insuficiencia y 16 pacientes con deficiencia. Se presentan los datos descriptivos en la tabla 4.

Tabla 4 Categorización de la 25 OH Vitamina D

Categorización		n=19
Suficiencia	>30 ng/mL	0
Insuficiencia	21 a 29 ng/mL	3 (15.785)
Deficiencia	<20 ng/mL	16 (84.21%)

También se les categorizó según los resultados de la calciuria en 24 horas de la siguiente manera: Hipercalciuria >250 mg/24 horas; normocalciuria 101-249 mg/24 horas; e hipocalciuria <100 mg/dL. Las frecuencias se resumen en la tabla 5.

Tabla 5 Categorización de la calciuria en 24 horas

Categorización		n=19
Hipercalciuria	>250 mg/24 horas	0
Normocalciuria	101-249 mg/24 horas	4 (21.05%)
Hipocalciuria	<100 mg/dL	15 (78.94%)

Se categorizaron las variables de niveles de vitamina D y calciuria en 24 horas. Se muestra la frecuencia de cada variable por grupo, encontrando solamente dos personas con insuficiencia de vitamina D e hipocalciuria.

Se realizó un análisis de correlación de Pearson entre la variable independiente y las variables dependientes, los cuales se ilustran en los gráficos 1 a 6, y se resumen en la tabla 7.

Tabla 6 Valor de r entre la variable independiente y las variables dependientes.

	Niveles de Vitamina D	Tipo de correlación
Calciuria en 24 horas	-0.0419	Nulo
Índice Ca/Cr en Precarga	0.2234	Positiva débil
Índice Ca/Cr en Postcarga	0.1236	Nulo
Niveles de Calcio en plasma	-0.0444	Nulo
Niveles de Fósforo en plasma	-0.1588	Nulo
Niveles de Paratohormona en plasma	-0.2126	Negativo débil
Diferencia de los índices de Precarga y Postcarga	-0.1512	Nulo
Porcentaje de la diferencia de Precarga y Postcarga	-0.3533	Negativa débil

Gráfico 1: Correlación entre los niveles de vitamina D y Calciuria de 24 horas. $r=-0.0419$

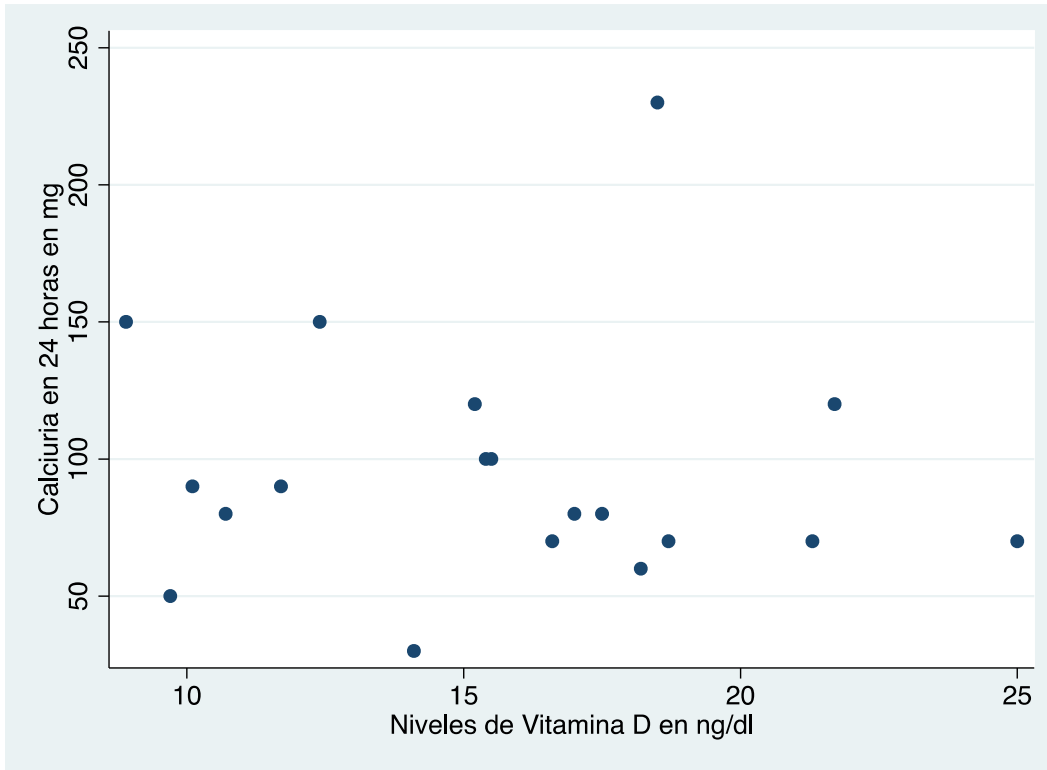


Gráfico 2: Correlación entre los niveles de vitamina D y el índice Ca/Cr en Precarga. $r=0.2234$

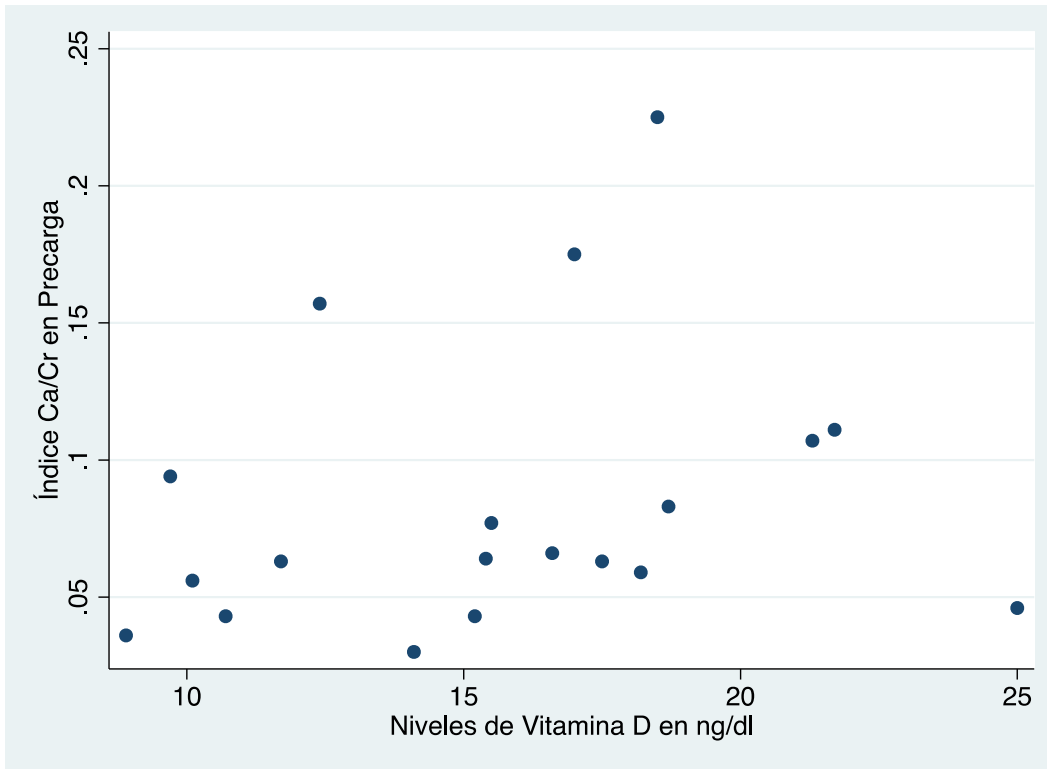


Gráfico 3: Correlación entre los niveles de vitamina D y el índice Ca/Cr en Postcarga. $r=0.1236$

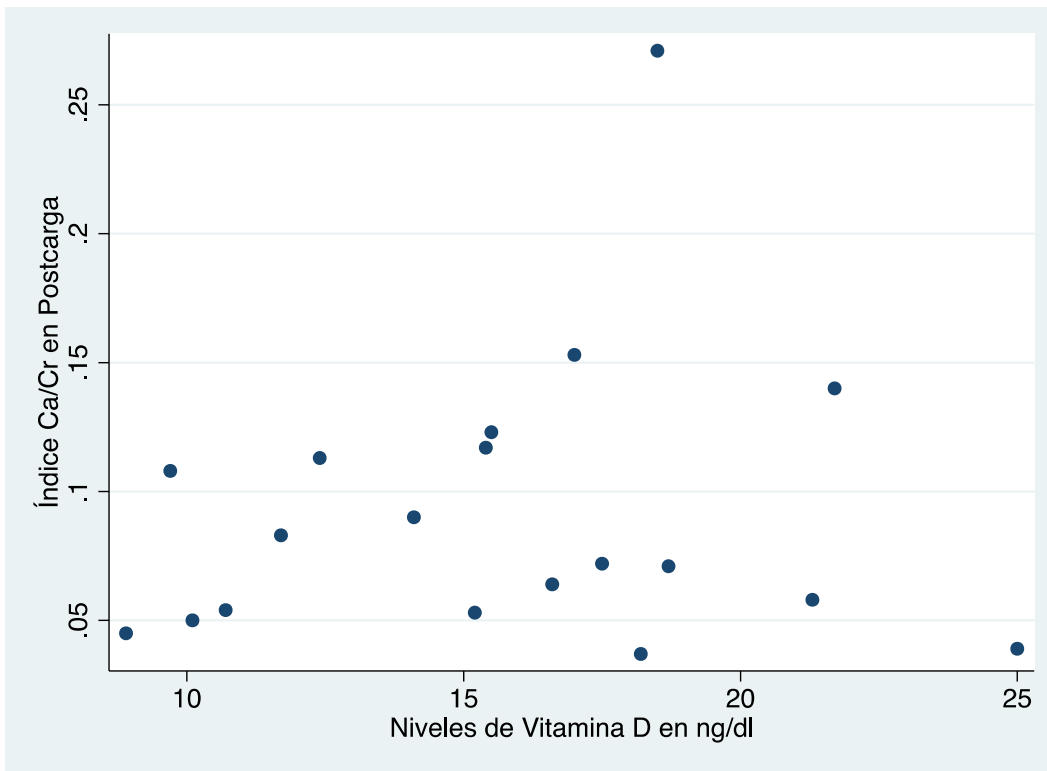


Gráfico 4: Correlación entre los niveles de vitamina D y niveles de calcio en plasma. $r=-0.0444$

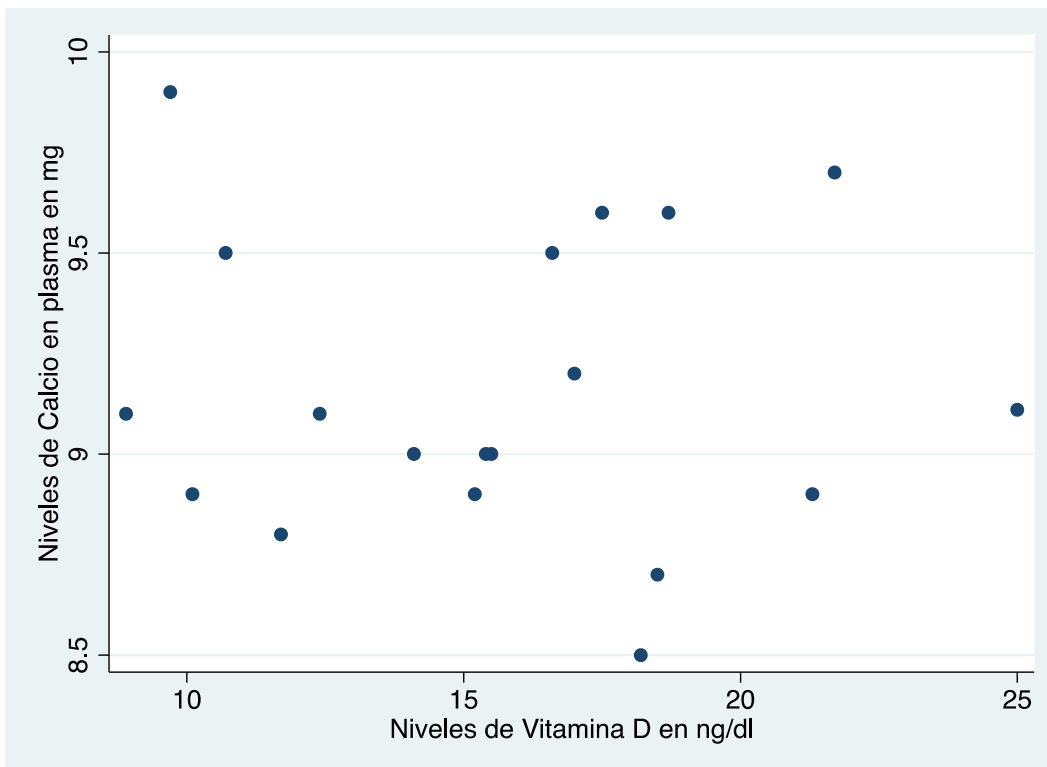


Gráfico 5: Correlación entre los niveles de vitamina D y niveles de fósforo en plasma. $r=-0.1588$

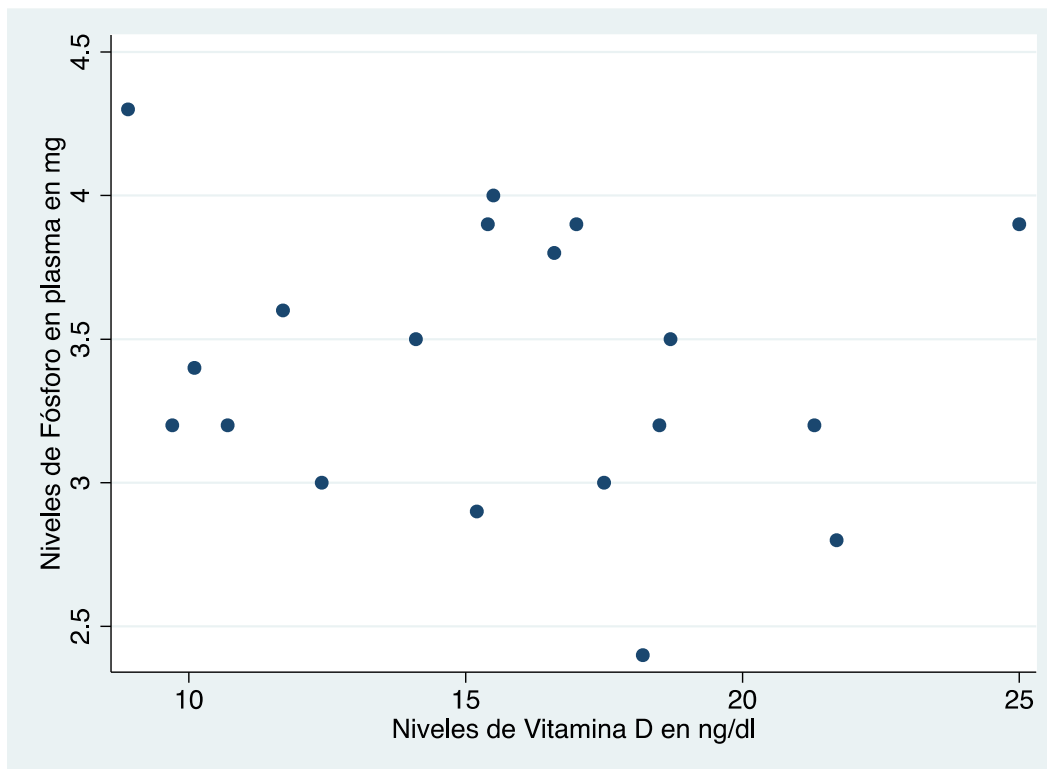


Gráfico 6: Correlación entre los niveles de vitamina D y niveles de PTH en plasma. $r=-0.2126$

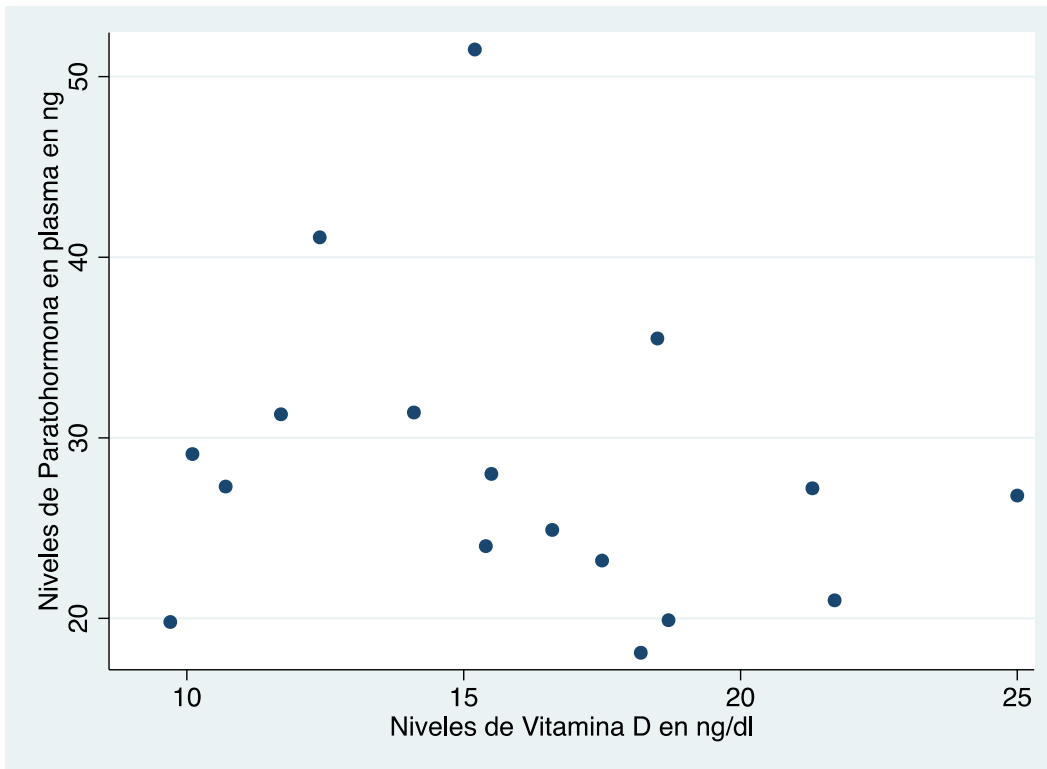


Gráfico 7: Correlación entre los niveles de vitamina D y la diferencia de precarga/postcarga. $r=-0.1512$

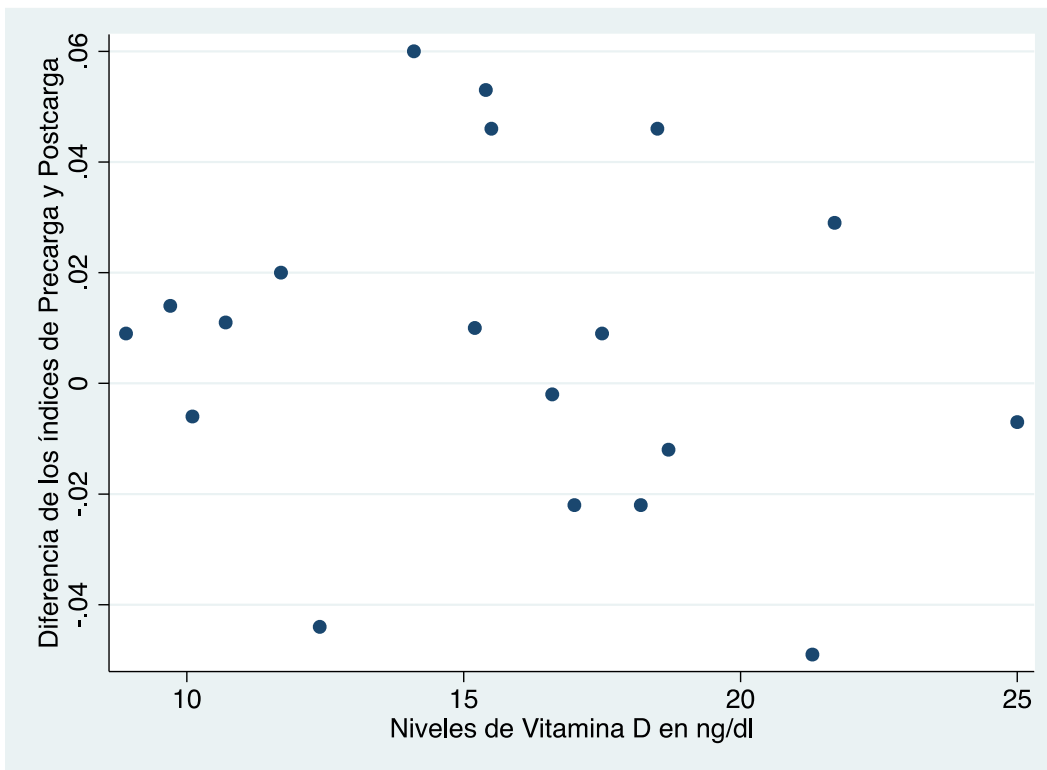
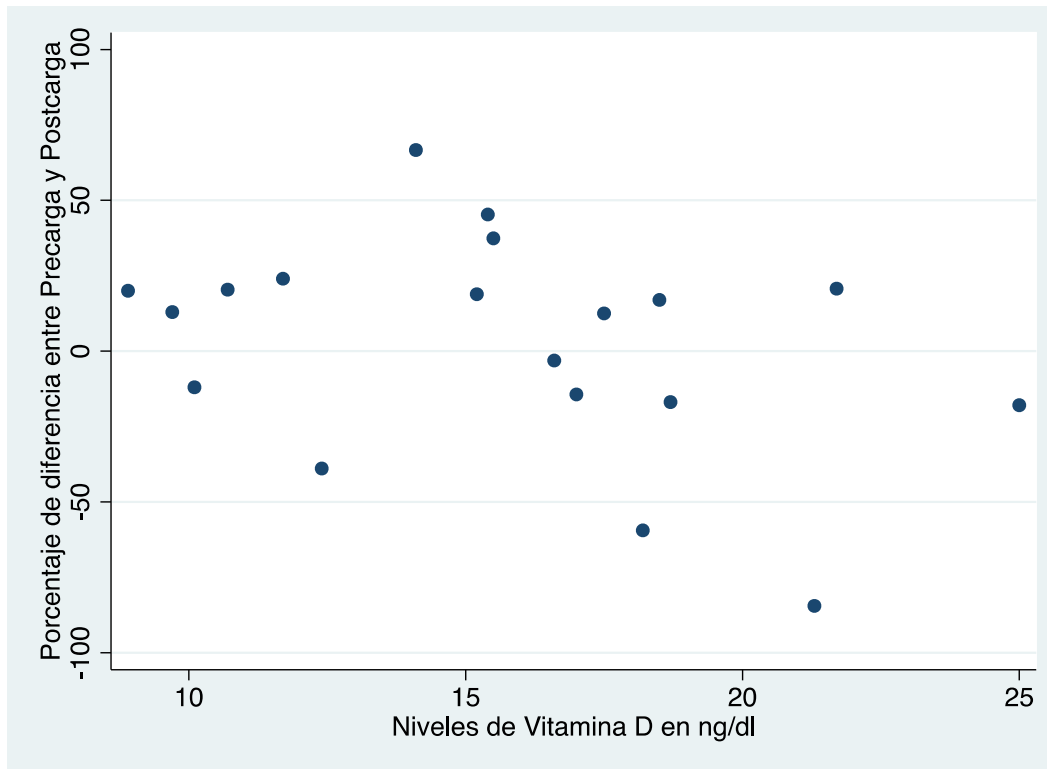


Gráfico 8. Correlación entre los niveles de vitamina D y el porcentaje de la diferencia entre precarga/postcarga. $r=-0.3533$



Por lo tanto podemos observar que no existe una correlación entre los niveles de vitamina D y la calciuria en 24 horas ($r = -0.0419$), sin embargo sí se evidencia una correlación positiva débil entre los niveles de vitamina D y el índice Ca/Cr en la precarga ($r = 0.2234$). Los niveles de paratohormona y el porcentaje de la diferencia entre la precarga y la postcarga demostraron una correlación negativa débil. El resto de las variables dependientes como índice Ca/Cr en postcarga, niveles de calcio en plasma, niveles de fosforo en plasma y la diferencia entre los índices de la precarga y postcarga no mostraron correlación alguna.

Finalmente, para determinar si existe asociación estadística entre la variable independiente y las variables dependientes, se realizó regresión lineal. En la tabla 8 se resumen los modelos de regresión lineal.

Es necesario dejar en claro que ninguno de los modelos de regresión mostró asociación estadística, por lo cual solamente los datos obtenidos en la regresión lineal, tanto para los valores de vitamina D, constante y el coeficiente de determinación R^2 sólo son ilustrativos.

Tabla 8. Valores de los análisis de regresión lineal entre la variable independiente y las variables dependientes

	Vitamina D	Constante	Valor de p	R²	Interpretación
Calciuria en 24 horas	-0.42	101.94	0.8648	0.0018	Sin asociación
Índice Ca/Cr en Precarga	0.0026	0.043	0.3579	0.0499	Sin asociación
Índice Ca/Cr en Postcarga	0.0015	0.067	0.6142	0.0153	Sin asociación
Niveles de Calcio en plasma	-0.0037	9.2174	0.8569	0.0020	Sin asociación
Niveles de Fósforo en plasma	-0.0174	3.6788	0.5161	0.0257	Sin asociación
Niveles de Paratohormona en plasma	-0.4123	34.8457	0.4126	0.0452	Sin asociación
Diferencia de los índices de Precarga y Postcarga	-0.0010	0.0270	0.5365	0.0229	Sin asociación
Porcentaje de la diferencia de Precarga y Postcarga	-2.9032	48.1191	0.1379	0.1248	Sin asociación

DISCUSIÓN

La disminución de la absorción de calcio es un factor de riesgo conocido para osteoporosis y fractura de cadera (21). La edad (60 +- 8 años), las kilocalorías totales de la dieta (1826+-409 kcal/ día), los carbohidratos (220 +-60 g/día), las grasas (74 +- 26 g/día), la fibra (20+-9 mg/día), el calcio (940+-304 mg/día) y el potasio (2993 +- 855 mg/día) son factores predictores muy significativos para la disminución de absorción de calcio (22). La prueba estándar de oro que evalúa la capacidad de absorción intestinal es la cuantificación de la absorción de calcio fraccionado utilizando el método doble isotopo de calcio, sin embargo los costos y el acceso limitado a la prueba hacen que sea un método muy limitado en la práctica clínica (21). Existen pruebas de carga cálcica que en teoría permiten evaluar la capacidad de absorción intestinal de calcio lo cual se refleja de forma indirecta en la calciuria como la llamada «prueba de Pak», la cual se diseñó para diagnosticar varias formas de hipercalciuria (15). Sin embargo hasta el momento no se cuenta con evidencia en la literatura en donde la carga oral de calcio sea una prueba que demuestre en la población postmenopausica de manera indirecta que la hipocalciuria sea secundaria a malabsorción de calcio debido a deficiencia de vitamina D. La Unidad Metabólica de CMN "La Raza" cuenta con la clínica para pacientes postmenopausicas con sospecha diagnóstica de osteopenia y osteoporosis por lo que son sometidas a una evaluación completa del metabolismo mineral, en quienes se ha observado que aquellas pacientes con deficiencia de vitamina D a su vez presentan hipocalciurias. El estudio realizado por Hanserre et al (21); hipocalciuria como predictor de disminución de la absorción de calcio sugiere que los niveles de calciuria en 24 horas pueden excluir la malabsorción de calcio en mujeres postmenopausicas. Éste estudio incluyó mujeres postmenopausicas con evidencia de los niveles de 25 OH VD entre 14 y 27 ng/mL, y encontraron que valores <150 mg de calcio en orina en 24 horas como predictor de malabsorción intestinal tiene una sensibilidad del 72%, especificidad del 65%, un valor predictivo positivo del 22% y un valor predictivo negativo del 94% y con valores <100 mg/dL una sensibilidad del 35%, especificidad del 87%, un valor predictivo positivo del 28% y un valor predictivo negativo del 91%, éste ultimo valor fue el que se consideró como hipocalciuria en nuestro estudio. Mediante éste estudio se pretende demostrar la correlación entre la vitamina D, la calciuria en 24 horas y la carga oral de calcio en mujeres postmenopausicas. La vitamina D fue categorizada en suficiencia mayor a 30 ng/mL, insuficiencia de 21 a 29 ng/mL y deficiencia menor a 20 ng/mL, la calciuria en 24 horas categorizada en hipercalciuria >250 mg/24 horas, normocalciuria 101-249 mg/24 horas e hipocalciuria <100 mg/dL así como con la prueba de carga oral de calcio con valores normales en la precarga menores a 100 mg/100 ml y en la poscarga menores a 200 mg/100 ml. Se evidenció en las pacientes valores de la 25 OH VD entre 8.9 ng/dL y 25 ng/dL, y se les categorizó según los

resultados de la 25 OH VD, encontrando a un 84.21% de las pacientes en deficiencia así como categorización de la calciuria en 24 horas encontrando al 78.9% en hipocalciuria.

La absorción de calcio intestinal se reduce hasta un 75% ante la deficiencia de vitamina D (2), y está bien establecido que el tratamiento con 1, 25 (OH)₂ incrementa la eficacia de la absorción intestinal con la mejor representación en los estudios por Heaney et al (5); La absorción de calcio varía según el rango de referencia de 25-hidroxivitamina D, en el cual se demostró un 65% en la absorción de calcio en mujeres postmenopausicas con un incremento de 25 (OH)D de 50 a 86.5 nmol/L después de una carga oral de 500 mg de calcio a las 5 horas. Shapses et al(8) reportaron que en mujeres postmenopausicas, una intervención de 6 semanas con 2500 UI de vitamina D3 al día incrementó la absorción de calcio en un 3% .En éste estudio se incluyeron 19 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 64 años, peso medio de 62.6 kg, una talla con una mediana de 1.51 metros, con comorbilidades asociadas en orden de mayor a menor frecuencia de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hiperuricemia, hipotiroidismo, hipoparatioidismo, litiasis renal y cáncer. Respecto a los parámetros bioquímicos, todos evidenciaron rango de parámetros de normalidad, una media en la glucosa de 87 mg/dL, creatinina de 0.68 mg/dL, calcio de 9.1 mg dL, fósforo de 3.4 mg/dLy los parámetros urinarios con una media en el volumen urinario en 24 horas de 2410 ml, creatinina urinaria en 24 horas de 686.66 mg/24 horas, depuración de creatinina en 24 horas de 66.31 ml/min, calcio urinario en 24 horas de 80 mg/24 horas.

En el estudio realizado por Charles Y. C Pak et al(15). para diagnosticar varias formas de hipercalciuria se evidenció que las características de la hipercalciuria absorptiva fueron la normocalcemia e hipercalciuria (calcio urinario que excede los 200 mg por día). Aunque no se cuenta con estudios previos que evalúen la correlación entre los niveles de vitamina D y por consecuencia la adecuada absorción de calcio y los valores de calciuria en la precarga y postcarga; en éste estudio se concluye que las características de la calciuria absorptiva fueron la normocalcemia y la hipocalciuria (calcio urinario por debajo de 100 mg/24 horas). Respecto al índice calcio creatinina el grupo presentó una media de calcio urinario de 0.064 mg por mg de Cr urinaria con un rango de (0.046-0.107) valores muy por debajo a los reportados en el grupo control de 0.11 mg por mg de Cr urinaria del estudio previamente comentado. El calcio urinario no aumentó significativamente después de la carga oral con una media de 0.072 (0.053-0.117) con una diferencia entre la precarga y la postcarga de 0.0075+- 0.030 y porcentual de 2.55 +- 36.29, con una interpretación de normalidad ya que lo esperado es encontrar una diferencia del 30%.

Al realizar el análisis estadístico analítico se observó una correlación positiva débil entre la vitamina D y la precarga, lo que traduce que las mediciones de calcio en las muestra de orina por la mañana con resultados de hipocalciuria pueden ser el reflejo de la deficiencia de vitamina D en nuestras

pacientes. Sin embargo no se demostró una correlación entre la calciuria en 24 horas y la vitamina D a pesar de que se evidenció que el 84.21% de las pacientes se categorizaron con deficiencia de vitamina D y 78.9% de las pacientes con hipocalciuria. El estudio realizado por Hanserre et al(21); hipocalciuria como predictor de disminución de la absorción de calcio incluyó 230 mujeres en edad postmenopausica y evidenció una correlación positiva entre los niveles de vitamina D y calciuria en 24 horas (Spearman correlation coefficient: $r = 0.34$; 95% confidence interval (CI), 0.25 to 0.42; $P = 0.0001$). Por lo que consideramos es necesario aumentar la muestra en nuestro estudio para evidenciar corroborar esta correlación en nuestra población como lo demuestra el estudio previamente citado. Tampoco se demostró una correlación entre la postcarga, calcio y fósforo en plasma en la postcarga, hallazgos esperados a demostrar en este estudio.

El estudio realizado por Hansen et al (23); Ensayo clínico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo en el tratamiento con vitamina D en mujeres postmenopausicas demostró que la absorción de calcio aumentó en 1% (10mg/día) utilizando dosis altas de vitamina D, 50 000 UI de vitamina D 2 veces al mes por un año, por lo que consideramos que realizar una cuantificación de calcio en una muestra de orina que demuestre hipocalciuria es decir calcio urinario por debajo de 100 mg/24 horas en pacientes en edad de menopausia es sugestivo a que se deba a deficiencia de vitamina D necesaria para la absorción intestinal de calcio. Ésta prueba puede ser utilizada para iniciar de manera temprana tratamiento con suplementación de vitamina D, además de control y ajuste del mismo con el objetivo de llevarlas a la normocalciuria.

Es necesario comentar que una de las limitaciones de este estudio fue el tamaño de la muestra, si bien fue suficiente para obtener resultados de correlaciones significativas no fue suficiente ni el calculado para la muestra. Esta es una de las razones por la que no se pudo establecer la correlación entre carga oral de calcio y suficiencia de vitamina D.

Es de importancia mencionar que entre las fortalezas del éste estudio es que estudiamos a mujeres en edad postmenopausicas quienes se benefician de ser estudiadas para obtener un diagnóstico de deficiencia de absorción de calcio intestinal de manera indirecta mediante medición de calcio urinario debido a la alta prevalencia de osteoporosis y además que es el primer estudio que pretende evaluar si realmente existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D e hipocalciuria mediante la prueba con carga oral de calcio.

CONCLUSIONES

En este estudio se evidenció a un 84.21% de las pacientes con deficiencia de vitamina D. Se concluye que las características de la calciuria absorptiva fueron la normocalcemia y la hipocalciuria y se encontró que existe correlación positiva débil entre los valores de vitamina D y el índice Ca/Cr en la precarga lo que demuestren hipocalciuria en mujeres postmenopausicas es secundario a malabsorción intestinal por deficiencia de vitamina D.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormonas y trastornos del metabolismo mineral. En: Melmed S, Polonsky K, Larsen R, Kronenberg H. Williams Tratado de endocrinología. España: Elsevier; 2017.p. 1254-322.
2. Fleet JC. Chapter 20 - Regulation of Intestinal Calcium and Phosphate Absorption. Vitamin D (Fourth Edition). 2018; 1(1): 329-42.
3. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *EndocrinolMetabClin North Am.* 2018; 47(4): 743-58.
4. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Dowell MS, Chen TC, Holick MF. B Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites. *J ClinEndocrinolMetab.* 1997; 82(12): 4111-6.
5. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am CollNutr* 2003;22:142–6.
6. Hansen K, Jones A, Lindstrom M, Davis L, Engelke J, Shafer M. Vitamin D Insufficiency: Disease or No Disease? *J Bone Miner Res.* 2008; 23(7): 1052–60.
7. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D on calcium absorption in older women. *J ClinEndocrinolMetab* 2012;97:3550–6.
8. Shapses SA, Sukumar D, Schneider SH, Schlusser Y, Sherrell RM, Field MP, et al. Vitamin D supplementation and calcium absorption during caloric restriction: a randomized double-blind trial. *Am J ClinNutr.* 2013; 97(3): 637-45.
9. Aloia JF, Dhaliwal R, Shieh A, Mikhail M, Fazzari M, Ragolia L, Abrams SA. Vitamin D supplementation increases calcium absorption with out a thres hold effect. *Am J ClinNutr.* 2014; 99(3): 624-31.
10. Navarro-Mendoza E, Tejada Marín J, Carrillo C, Guzmán G, Arango L. Prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con osteoporosis. *Rev Colom Reumatol.* 2016; 23(1): 17–23.
11. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population. *EndocrinolNutr.* 2009; 56(4): 164-9.

12. Quesada-Gómez JM, Diaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, Malouf-Sierra J, Nogues-Solan X, Gomez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J SteroidBiochem Mol Biol.* 2013; 136:175-7.
13. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *BestPract Res ClinEndocrinolMetab.* 2018;32(5):669-84.
14. Van Helden J, Weiskirchen R. Experience with the first fully automated chemiluminescence immunoassay for the quantification of $1\alpha, 25$ -dihydroxy-vitamin D. *ClinChem Lab Med.* 2015;53(5):761-70.
15. Pak CY, Kaplan R, Bone H, Townsend J, Waters O. A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive and renal hypercalciurias. *N Engl J Med.* 1975 Mar 6;292(10):497-500.
16. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *NatRevDisPrimers.* 2017; 31;3:17055.
17. Suki WN, Moore LW. Phosphorus Regulation in Chronic Kidney Disease. *MethodistDebaqueyCardiovasc J.* 2016;12(4 Suppl):6-9.
18. Wills MR. The urinary calcium-creatinine ratio as a measure of urinary calcium excretion. *J ClinPathol.* 1969; 22(3):287-90.
19. Lowe NM, Ellahi B, Bano Q, Bangash SA, Mitra SR, Zaman M. Dietary calcium intake, vitamin D status, and bone health in postmenopausal women in rural Pakistan. *J Health PopulNutr.* 2011; 29(5):465-70.
20. Torres Jimenez A, Torres Rincon J. Climaterio y menopausia. *Medigraphic Vol61, n°2, Marzo-Abril 2018.*
21. Hansere P, Staples AC, Cryns VL, Hansen KE. Hypocalciuria as a Predictor of Reduced Intestinal Calcium Absorption. *J Endocr Soc.* 2017 ;1(9):1179-1187.
22. Ramsubeik K, Keuler NS, Davis LA, Hansen KE. Factors Associated With Calcium Absorption in Postmenopausal Women: A Post Hoc Analysis of Dual-Isotope Studies. *J AcadNutr Diet.* 2014;114(5):761-7.
23. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, Marvdashti S. Treatment of vitamin D insufficiency in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(10):1612–1621.
24. Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL, Vieira NE, O'Fallon WM, Khosla S. Relationship of intestinal calcium absorption to $1,25$ -dihydroxyvitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ action. *J ClinEndocrinolMetab.* 2000; 85(11):4023–4027.

25. Nordin BE, Need AG, Morris HA, O'Loughlin PD, Horowitz M. Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(4):998–1002.