

Evaluación de diferentes dosis de vitamina D sobre los niveles de parathormona, fósforo, calcio y calcidiol en pacientes con enfermedad mineral ósea en diálisis peritoneal

Edith Ivonne  
Rodríguez Miranda

2019



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Ciencias Naturales

Evaluación de diferentes dosis de vitamina D sobre los niveles de parathormona, fósforo, calcio y calcidiol en pacientes con enfermedad mineral ósea en diálisis peritoneal.

Trabajo escrito

Que como parte de los requisitos para obtener el  
Grado de

Maestría en Nutrición Clínica Integral

Presenta

Edith Ivonne Rodríguez Miranda

Dirigido por:

Ma. de los Angeles Aguilera Barreiro

Querétaro, Qro. A 19 de Octubre 2019



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Ciencias Naturales  
Maestría en Nutrición Clínica Integral

Evaluación de diferentes dosis de vitamina D sobre los niveles de parathormona, fósforo, calcio y calcidiol en pacientes con enfermedad mineral ósea en diálisis peritoneal.

Trabajo escrito

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de  
Maestro en Nutrición Clínica Integral

Presenta

Edith Ivonne Rodríguez Miranda

Dirigido por:

Ma. de los Angeles Aguilera Barreiro

Dra. Ma. de los Angeles Aguilera Barreiro  
Presidente

Dra. Diana Beatriz Rangel Peniche  
Secretario

Dr. Héctor José Mayorga Madrigal  
Vocal

MNC. Oscar Martínez González  
Suplente

MNH. Ma. Guadalupe Martínez Peña  
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.  
Fecha de aprobación por el Consejo Universitario (Octubre, 2019)  
México

## RESUMEN

La enfermedad renal crónica genera diferentes complicaciones en el organismo, una de las principales es la enfermedad mineral ósea que se relaciona con enfermedad cardiovascular y es identificada por alteración en valores bioquímicos, como disminución de calcio, elevación de fósforo y parathormona así como deficiencia de vitamina D. Se ha descrito a la deficiencia de vitamina D como uno de los factores más importantes para el desarrollo de la enfermedad mineral ósea pues ejerce diferentes funciones en el metabolismo mineral y óseo, ya que además de favorecer la absorción de calcio, algunas de sus formas tienen la capacidad de inhibir la producción de parathormona mejorando el pronóstico de la enfermedad. El calcitriol es un tipo de vitamina D que ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de esta entidad y un fármaco de buena disponibilidad en el país. Por tanto, el objetivo fue comparar el efecto de la administración de vitamina D<sub>3</sub> a dosis de 1 µg de calcitriol dos veces por semana contra 0.25 µg diariamente, sobre los niveles séricos de parathormona, fósforo, calcio y calcidiol, en estudio clínico prospectivo de 6 meses de duración en el que participaron 18 pacientes mayores de edad, ambos sexos, con terapia de diálisis peritoneal del Hospital General de Querétaro. Tras 6 meses de suplementación se observó una disminución significativa ( $p=0.02$ ) de parathormona en ambos grupos con respecto a su valor inicial, sin embargo, al contrastar los valores de cambio, los grupos resultaron similares ( $p=0.95$ ). La comparación del cambio en los niveles séricos de fósforo muestra una reducción mayor en la dosis diaria alcanzando rangos aceptables, a pesar de esto no resultó estadísticamente significativo ( $p=0.07$ ). El calcio no consiguió oscilaciones significativas durante el periodo de estudio, no se presentaron episodios de hipercalcemia. El calcidiol presentó ligeras reducciones en ambos grupos manteniéndose en niveles de deficiencia. Por lo anterior resulta importante mencionar que, aunque ambas dosis fueron efectivas en la reducción de parathormona, la dosis diaria también mostró mejor control en los valores de fósforo, lo cual resulta fundamental para el control y prevención de la enfermedad mineral ósea.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, enfermedad mineral ósea, calcitriol, suplementación, diálisis peritoneal.

## SUMMARY

Chronic kidney disease generates complications in the organism one of the main ones is mineral bone disease that is related with cardiovascular disease, and it is identified by alteration in biochemical values, such as low calcium concentrations, high phosphorus and parathormone levels as well as vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency has been described as one of the most important factors for the development of mineral bone disease. It exerts different functions in bone and mineral metabolism, in addition to promoting calcium absorption; some of its forms have the ability to inhibit the production of parathormone which improves the prognosis of the disease. Calcitriol is a type of vitamin D that has been shown to be effective in the treatment of this entity and a drug which is available in our country. Hence, the objective was to compare the effect of the administration of vitamin D on serum levels of parathormone, phosphorus, calcium and calcidiol at a dose of 1 µg of calcitriol twice a week versus 0.25 µg daily. This was a prospective clinical study in which 18 adult patients, both gender, on peritoneal dialysis therapy at the Hospital General of Querétaro participated. After six months of supplementation a significant decrease ( $p=0.02$ ) on parathormone was observed in both groups in relation to their initial value, nevertheless when change value were contrasted, the groups are similar ( $p=0.95$ ). Changes in serum phosphorus levels showed a greater reduction with the daily dose reaching acceptable ranges, although this was not statistically significant ( $p=0.07$ ). Calcium did not achieve significant oscillations during the study period, hypercalcemia episodes were not reported. Calcidiol showed slight reductions in both groups, maintaining deficiency levels. It is important to mention that although both doses were effective in reducing parathormone, the daily dose showed better control on phosphorus levels, which is essential for the control and prevention of mineral bone disease.

**Keywords:** chronic kidney disease, mineral bone disease, calcitriol, supplementation, peritoneal dialysis.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Autónoma de Querétaro por haberme permitido realizar los estudios de posgrado, así como al Fondo para el Fomento a la Investigación (FOFI-UAQ) por el financiamiento para el desarrollo del proyecto, por la paciencia para con la finalización del mismo.

Gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico brindado durante estos dos años en el desarrollo de la maestría.

Agradezco también a los Servicios de Salud del Estado de Querétaro, en especial al Hospital General de Querétaro, por haberme permitido trabajar con población derechohabiente.

También agradezco a mi familia y amigos por su apoyo y amor incondicional.

## INDICE

	Página
Índice	iv
Índice de cuadros	vi
Índice de figuras	viii
I.INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	4
Enfermedad Renal Crónica	4
Complicaciones de la Enfermedad Renal Crónica	5
Estructura Ósea y Metabolismo Óseo Mineral en el Individuo Sano	6
Enfermedad Mineral Ósea asociada a la Enfermedad Renal Crónica:	9
Trastornos Bioquímicos de la EMO	10
Anormalidades Óseas	13
Calcificaciones Extraesqueléticas	15
Vitamina D	16
Vitamina D en la Enfermedad Mineral Ósea asociada a la Enfermedad Renal Crónica	18
III. OBJETIVOS	22
IV. HIPÓTESIS	22
V. METODOLOGÍA	23
Diseño de estudio	23
Criterios de selección	23
Técnicas y procedimientos de recolección de datos	23
Mediciones y análisis	26
Análisis Estadístico	28

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
Evaluación dietética	32
Composición corporal	36
Densidad Mineral Ósea	38
Evaluación del efecto del tratamiento experimental	41
LITERATURA CITADA	53
ANEXOS	60

Dirección General de Bibliotecas UAQ

## INDICE DE CUADROS

<b>Cuadro</b>		<b>Página</b>
2.1	Comparación de estudios con distintos compuestos de vitamina D en los diferentes estadios de la ERC	21
5.1	Recomendaciones nutricionales de energía y macronutrientes en enfermedad renal crónica y diálisis (Guías K-DOQI)	25
5.2	Valores de referencia Vitamina D	27
5.4	Clasificación de la Densidad Mineral Ósea	28
6.1	Características Generales de la población de estudio	30
6.2	Características Generales de la población de estudio por sexo	31
6.3	Análisis de la intervención nutricional	35
6.4	Composición corporal por sexo	36
6.5	Porcentajes de los parámetros antropométricos	37
6.6	Correlación entre DMO y parámetros bioquímicos	41
6.7	Comportamiento mensual de calcio sérico	42
6.8	Comportamiento mensual de fósforo sérico	43
6.9	Comportamiento mensual de producto calcio-fósforo	44



6.10	Comparación de la suplementación de calcitriol por grupo en valores iniciales y finales de los marcadores de estudio	47
6.11	Comparación de suplementación de calcitriol por Grupos	48
6.12	Comparación de suplementación de calcitriol por grupos y sexo	49

Dirección General de Bibliotecas UAQ

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Página</b>
2.1	Pronóstico de la Enfermedad Renal Crónica según la Tasa de Filtración Glomerular y la Albuminuria	5
2.2	Mecanismo del Hiperparatiroidismo Secundario	12
6.1	Diagnóstico de osteoporosis por región de acuerdo a la densidad mineral ósea (DMO)	39
6.2	Diagnóstico de osteoporosis por región de acuerdo a la densidad mineral ósea (DMO) por sexo.	40
6.3	Comportamiento mensual de calcio sérico	42
6.4	Comportamiento mensual de fósforo sérico	44

## I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública creciente, que se considera como una enfermedad catastrófica ya que conforme progresa incapacita al individuo, conlleva altos costos y eleva las tasas de morbilidad y mortalidad de las personas que la padecen (Méndez-Durán et al., 2010).

La ERC se relaciona directamente con hipertensión y diabetes, debido a que se han identificado como sus principales causas, además son enfermedades que tienen elevada prevalencia en México ya que según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016) el 9.4% de la población tiene un diagnóstico médico de diabetes, mientras que un 25.5% de la población padece hipertensión arterial (López-Cervantes et al., 2009).

En México, no existe un registro nacional de personas que padecen ERC o que se encuentran con alguna terapia de remplazo de la función renal por lo que se desconoce la prevalencia. Sin embargo, según la Fundación Mexicana del Riñón (2012) existen alrededor de 140,000 pacientes con ERC, de los cuales sólo el 50% tienen la oportunidad de ser atendidos en sector público. Datos del Instituto Mexicano del Seguro Social reportan la existencia de 59,750 pacientes con terapia sustitutiva, de los cuales 35,299 se encuentran en diálisis peritoneal (59%) y 24,450 en hemodiálisis (41%), se observa mayor proporción de personas en diálisis peritoneal debido a que es la principal terapia ofertada por los servicios de salud, aunque esta proporción ha ido cambiando a lo largo de los años, utilizando cada vez más la hemodiálisis (Aguilar et al., 2014).

Los riñones realizan varias funciones que se ven afectadas a medida que progresa la enfermedad. Una de las principales es la filtración y eliminación de productos de desecho del metabolismo tanto de sustancias endógenas como exógenas, la regulación del volumen sanguíneo y concentración de electrolitos como sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio; así como la producción y

secreción de sustancias y hormonas como la eritropoyetina, renina y prostaglandinas. También tiene la capacidad de transformar la vitamina D en su metabolito activo, el cual regula el metabolismo de calcio y fósforo (López-Cervantes et al., 2009).

Esta desregulación en el metabolismo de calcio y fósforo generada por la disminución en la vitamina D activa es una complicación importante que se presenta de manera casi universal en los pacientes con ERC, se puntualiza como Enfermedad Mineral Ósea (EMO) y es asociada con un aumento en la morbilidad, mortalidad y deterioro de la calidad de vida de personas con ERC; esta condición es poco atendida y de suma importancia para mejorar las condiciones de los pacientes por lo que el propósito del tratamiento es evitar complicaciones así como disminuir los altos gastos generados por las mismas. Por lo anterior existen recomendaciones de las guías de la organización KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) encargada de implementar pautas de práctica clínica basadas en evidencias de la ERC. Estas guías recomiendan hacer mediciones seriadas de calcio, fósforo, parathormona y fosfatasa alcalina a partir de una tasa de filtración glomerular menor a los 60 ml/min. La detección de las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral es esencial en el diagnóstico de la enfermedad mineral ósea (KDIGO, 2017).

El objetivo del tratamiento de la EMO consiste en normalizar los niveles elevados de fósforo, mantener la calcemia en rangos aceptables y la corrección en la elevación de la parathormona. El control de la hiperfosfatemia se lleva a cabo mediante la restricción de alimentos con alto contenido de fósforo, la prescripción de quelantes, una diálisis correcta y el control del hiperparatiroidismo secundario, este último se controla con la administración de esteroides de vitamina D, calcimiméticos y en algunos casos la paratiroidectomía (Trujillo-Cuellar et al., 2015; KDIGO, 2017).

Como se mencionó anteriormente, la vitamina D se encuentra disminuida en los pacientes con ERC por lo tanto el pronóstico de la enfermedad mejora con la suplementación de vitamina D activa, ya que equilibra las concentraciones de calcio, fósforo y vitamina D lo que previene el hiperparatiroidismo secundario, baja densidad mineral ósea, calcificaciones extraesqueléticas y altos marcadores de remodelado óseo, así como algunos efectos pleiotrópicos sobre debilidad muscular y riesgo de caídas, síndrome metabólico, obesidad y resistencia a la insulina, entre otros (Zierold et al., 2016; Jean et al., 2017).

Los tipos de vitamina D se dividen en vitamina D nativa o nutricional y los esteroides activos de vitamina D. Las formas de suplementación de vitamina D que se han empleado en pacientes con ERC son el ergocalciferol (D<sub>2</sub>), colecalciferol (D<sub>3</sub>), calcifediol (D<sub>3</sub>), doxercalciferol, calcitriol y paricalcitol. De los anteriores el calcitriol es el que tiene mayor disponibilidad en el país, además de ser la primera forma sintética de los activadores del receptor de vitamina D (esteroides activos) y resultar ser efectivo en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, con una disminución del 50% de los niveles basales de parathormona, asimismo de mejorar favorablemente los marcadores de recambio óseo (Kalantar-Zadeh y Kovesdy, 2009; Jean et al., 2017).

En Latinoamérica existen pocos datos estadísticos que den soporte a las recomendaciones de tratamiento. Los estudios en población latina son escasos lo que obliga a recurrir a los datos de otras regiones, por tal motivo es de suma importancia la elaboración de estudios de investigación dirigidos a esclarecer la situación actual de los trastornos del metabolismo mineral y óseo en población mexicana, así como definir opciones terapéuticas adaptadas a las características de nuestra población.

## II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

### Enfermedad Renal Crónica

Los riñones son órganos retroperitoneales que pesan alrededor de 150 g, su unidad anatómica y funcional es la nefrona, la cual se divide en dos partes: el glomérulo, el cual se localiza entre dos arteriolas (aferente y eferente) en este sitio se forma el ultrafiltrado del plasma; y el sistema de túbulos que se pueden subdividir de acuerdo a sus diferencias anatómicas y funcionales, y es el responsable de los procesos de reabsorción y secreción (Vidal y Riella, 2001).

Algunas de las funciones esenciales de riñón son: el mantenimiento del volumen líquido, la osmolalidad, las concentraciones de electrolitos y el estado ácido-base del organismo, la excreción de productos finales del metabolismo, como la urea, ácido úrico, fosfatos y sulfatos, la producción y secreción de hormonas y enzimas, como la renina que participa en la regulación hemodinámica sistémica y la eritropoyetina que sirve para la maduración de eritrocitos en la médula ósea y la regulación del metabolismo de calcio y fósforo y del metabolismo óseo. Por lo tanto, al existir una falla en el órgano, tal como ocurre en la enfermedad renal crónica (ERC), todas las funciones que realiza se ven afectadas (Vidal y Riella, 2001).

La ERC se define como anomalías en la estructura o función del riñón, que se presenta por un periodo de más de 3 meses, con implicaciones en la salud. Según la Kidney Disease Improving Global Outcomes, se clasifica con base en la tasa de filtración glomerular (TFG) en estadio 1 a 5 y albuminuria en categorías de 1 a 3, como se observa en la figura 2 (KDIGO, 2017).

Durante los estadios de TFG 1 a 4, los cuidados médicos y nutricios que se requieren son un plan alimenticio especializado, el uso de fármacos y medidas generales, en tanto que en el estadio 5 que se conoce como enfermedad renal crónica terminal (ERCT), se requiere de terapia de reemplazo renal (TRR), que incluye diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal, acompañado de un plan

de alimentación adecuado a las necesidades del paciente (Espinosa-Cuevas, 2016).

Pronóstico de la ERC por categorías de Albuminuria y Tasa de Filtración Glomerular  
KDIGO 2012

				Categorías de Albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal a medianamente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Categorías de Tasa de Filtración Glomerular (ml/min)	G1	Normal o Alto	≥90			
	G2	Medianamente disminuida	60-89			
	G3a	Media a moderadamente disminuida	45-59			
	G3b	Moderadamente a severamente disminuida	30-44			
	G4	Severamente disminuida	15-29			
	G5	Falla Renal	<15			

Figura 2.1. Pronóstico de la Enfermedad Renal Crónica según la Tasa de Filtración Glomerular y la Albuminuria

Fuente: Traducido al español de Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012.

### Complicaciones de la Enfermedad Renal Crónica

Cuando existe falla renal crónica, los mecanismos mencionados con anterioridad siguen rutas distintas generando complicaciones, como la enfermedad cardiovascular que tiene alta prevalencia y es la principal causa de muerte en pacientes con ERC. Algunos de los factores involucrados en el desarrollo de enfermedad cardiovascular son la hipertensión, diabetes, anemia, proteinuria, inflamación y el desequilibrio en el metabolismo mineral, que puede producir calcificación arterial (Flores et al., 2009).

La hipertensión es una consecuencia muy común en los pacientes con enfermedad renal que se asocia con riesgo cardiovascular, y que puede ser

controlada con cambios en el estilo de vida, como pérdida de peso, control de líquidos y restricción de sodio en los alimentos, así como buena adherencia al tratamiento farmacológico y dialítico (Bello et al., 2017).

Otra complicación frecuente es la anemia, que se presenta aproximadamente en un 50% de la población con ERC y que se define como niveles de hemoglobina menores a 13 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres, como consecuencia de una baja producción de eritropoyetina, hormona sintetizada en riñón. La dislipidemia es un efecto más de la enfermedad renal y factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, de manera que mientras la función renal declina se ven aumentadas las moléculas lipídicas. En los estadios más avanzados de la enfermedad se pueden encontrar niveles elevados de triglicéridos y aumento de colesterol proveniente de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) (Thomas et al., 2008).

Una de las complicaciones más prevalentes en la ERC y de las menos atendidas son en el metabolismo mineral y óseo, que comprende alteraciones en los valores bioquímicos de calcio, fósforo, parathormona y vitamina D; las alteraciones óseas como el remodelado, la mineralización, volumen y crecimiento, y las calcificaciones extra esqueléticas (Thomas et al., 2008; Flores et al., 2009; Bello et al., 2017).

### Estructura Ósea y Metabolismo Óseo Mineral en el Individuo Sano

El esqueleto se compone de un conjunto de aproximadamente 208 huesos unidos, este número varía con la edad pues durante la vejez los huesos suelen soldarse disminuyendo este número.

Existen 3 formas de huesos:

Largos, en los cuales predomina la longitud sobre el espesor y el ancho; cortos, que poseen un volumen reducido y los huesos planos, que tienen un espesor reducido con predominio de longitud y ancho. Los huesos cuentan con dos



porciones: el hueso esponjoso que está constituido por una serie de trabéculas que le permiten una mayor resistencia a las presiones, además que es un medio de contención de la médula ósea. La otra porción es el hueso compacto o cortical, que forma una capa periférica y que actúa como un estuche de contención del hueso esponjoso (Latarjet y Ruiz, 2008).

El hueso tiene distintas funciones, entre las cuales está la función mecánica, ya que sirve como soporte a los tejidos blandos, también es el principal reservorio de calcio y fósforo, por lo que el remodelado del hueso tiene una participación crítica en la homeostasis mineral para responder a los cambios séricos de estos minerales tanto de manera aguda como crónica, a la par este remodelado del hueso provee un mecanismo por el cual el mismo puede responder a estrés y tensión, adaptándose a cambios en la gravedad, actividad física y ejercicio. El hueso no es un tejido inerte ya que está sometido a un proceso continuo de remodelado, aproximadamente se remodela del 15 al 20% por unidad ósea en un tiempo de entre 3 y 6 meses (Moe, 2006). Ese proceso es imprescindible para:

- Mantener las funciones normales del esqueleto, ya que se reparan microlesiones de fatiga (microfracturas) cuya acumulación comprometería la resistencia del hueso.
- Permite una adaptación de la estructura ósea a los requerimientos físicos predominantes.
- Facilita disponer de un *pool* de calcio fácilmente movilizable que ayuda a mantener la homeostasis en caso de trastornos que tiendan a alterar la calcemia (Prieto-Pérez y Prieto-Rodríguez, 2010).

Las células del tejido óseo encargadas de los procesos de formación de tejido óseo y remodelado, son los osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Los osteoblastos derivan de células madre, son encargados de producir colágeno y sustancia fundamental ósea, participan en la mineralización y acumulan iones de calcio y fosfato, al final de su vida media (1-10 semanas) pueden cubrirse de matriz

ósea y convertirse en osteocitos o permanecer en la superficie como células de revestimiento óseo. Los osteocitos son células maduras con relativa inactividad y los osteoclastos, que se encargan de mantener la homeostasis ósea ya que pueden sintetizar y reabsorber componentes de la matriz ósea, su vida media es de varios años. El control del remodelado se lleva a cabo en varias etapas iniciando por la resorción de los osteoclastos, después hay migración y diferenciación de pre-osteoblastos continuando con la formación de la matriz de osteoblastos (osteóide o hueso no mineralizado), seguido por la mineralización y finalizando con una etapa de quiescencia (Moe, 2006; Gutiérrez-Gómez, 2008).

El proceso de remodelado del hueso se lleva a cabo por grupos especializados de células que actúan de manera coordinada en tiempo y espacio, y que constituyen las llamadas “unidades de remodelado”. Se estima que en un momento dado existen unos 2 millones de unidades de remodelado activas. Cada una de ellas está constituida por un grupo de osteoclastos que van resorbiendo un pequeño volumen de hueso, unos  $0.025\text{mm}^3$ . Tras esta fase de resorción, llegan a esa zona grupos de osteoblastos que sintetizan nueva matriz ósea que después se mineralizará, formándose así hueso nuevo que sustituye al hueso viejo destruido por los osteoclastos. Cuando los osteoclastos finalizan la resorción en una unidad de remodelado desaparecen por apoptosis. En cuanto a los osteoblastos, cuando finalizan la síntesis de matriz, quizá en una cierta proporción también sufren apoptosis, sin embargo, muchos se quedan embebidos en la matriz que van sintetizando y se transforman en osteocitos; finalmente algunos osteoblastos se transforman en “células de revestimiento” que tapizan las superficies óseas. El trabajo de los osteoblastos no se limita solo a la síntesis de la nueva matriz ósea, también desempeñan un papel clave en la regulación de la osteoclastogénesis y, por tanto, en la resorción. Por lo tanto, para mantener el esqueleto en total integridad es necesario un acoplamiento extraordinario entre osteoclastos y osteoblastos para actuar de manera coordinada y se logren activar en el mismo lugar y en una secuencia temporal correcta y además que lo hagan con eficiencia similar, es decir

que la cantidad de hueso destruida por los osteoclastos sea similar a la formada posteriormente por los osteoblastos (Prieto-Pérez y Prieto-Rodríguez, 2010).

No se conoce con seguridad qué desencadena el inicio de un nuevo ciclo de remodelado en un lugar y momento determinado, no obstante, se piensa que en ello desempeñan un papel importante los osteocitos, marcando el lugar donde debe producirse la activación de los precursores osteoclásticos para iniciar la resorción, con la aparición de microfracturas o la modificación de las fuerzas mecánicas a las que está sometido el esqueleto. De hecho, se especula que la apoptosis de los osteocitos puede desencadenar el inicio del remodelado (Pérez y Segura, 2003).

#### Enfermedad Mineral Ósea asociada a la Enfermedad Renal Crónica

El término enfermedad mineral ósea asociada a la enfermedad renal crónica describe una amplia gama de anomalías minerales óseas que se presentan como complicación de la enfermedad, aunque puede presentarse desde etapas tempranas es más común en etapas avanzadas. La hiperfosfatemia acompañada de hipocalcemia y niveles bajos de vitamina D es una alteración muy común en los pacientes con ERC en estadio 5 en diálisis, aunque comienza a desarrollarse desde el estadio 3. Cuando ésta no se trata termina presentándose hiperparatiroidismo secundario grave que clínicamente se manifiesta con fracturas dolorosas, tumores pardos y densidad mineral ósea baja (Trujillo-Cuellar et al., 2015).

La fisiopatología de los trastornos minerales óseos que se presentan en la ERC es compleja y aún no se explican totalmente, pero se sabe que se refiere tanto a la respuesta del hueso a la patología renal como a las terapias utilizadas y reúne una de las alteraciones a continuación mencionadas o en combinación: Trastornos del metabolismo del calcio, fósforo, parathormona y vitamina D; alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto y calcificaciones cardiovasculares o de tejidos blandos (Bellorin-Font et al., 2013).

#### Trastornos Bioquímicos de la EMO

Las anomalías bioquímicas o trastornos en calcio, fósforo, parathormona y vitamina D son perceptibles desde que la tasa de filtración glomerular reduce aproximadamente 70 ml/minuto, pues se pueden elevar los niveles de fósforo causando una sobrecarga que se asocia a hipocalcemia así como a una depuración renal disminuida (Torregrosa et al., 2011).

Cuando existe disminución en la función renal los mecanismos encargados de regular los parámetros bioquímicos se verán alterados y seguirán rutas distintas. Este mecanismo inicia con el descenso del calcio extracelular, causado por la disminución en la síntesis de vitamina D e hiperfosfatemia, el cual es detectado por el receptor de calcio (CaR) en la membrana plasmática de las células de la glándula paratiroidea, que estimulará la producción de parathormona (PTH). Por otro lado, la retención de fósforo, debido a la baja depuración renal, estimulará la síntesis y secreción de PTH, que conjuntamente induce hiperplasia de la glándula paratiroidea y a su vez disminuye la expresión del CaR y del receptor de Vitamina D (VDR), lo que de igual forma favorecerá la síntesis y secreción de PTH. La vitamina D tiene la capacidad de actuar sobre el VDR suprimiendo la síntesis y secreción de PTH, de manera que su déficit exacerba la producción de esta hormona. Esta disminución de vitamina D provoca disminución en la regulación de la expresión del ARNm de VDR al igual que la disminución de calcio reduce la expresión del CaR y del VDR (Lorenzo y Torregrosa, 2008).

Uno de los principales desafíos en el paciente renal es la regulación en las concentraciones de fósforo, la cual se lleva a cabo mediante el control en la dieta y por medio de la administración de fármacos quelantes de fósforo, con el objetivo de mantenerlo en rangos de 2.5 a 4.5 mg/dl aceptando rangos de hasta 5 mg/dl en pacientes en diálisis; lo que resulta substancial pues los niveles elevados de éste se han asociado con riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (Suki y Moore, 2016; Chung-Te et al. 2017).

Los niveles de calcio durante la ERC, pueden oscilar hacia los dos extremos, sea hipocalcemia o hipercalcemia. Un balance negativo puede conducir a mayor riesgo de fracturas y osteoporosis, mientras que un balance positivo puede incrementar el riesgo de calcificaciones extra esqueléticas, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular. Por lo anterior es importante asegurar el consumo de calcio dentro de los rangos aceptados para paciente renal (800-1000 mg/día), tanto por los alimentos como por quelantes de fósforo a base de calcio, con el fin de mantener los niveles séricos entre 8,4-10,5 mg/dl (Hill y Spiegel, 2017).

La elevación en los niveles de parathormona es una de las alteraciones detectadas desde los primeros estadios de la enfermedad. Esta hormona se sintetiza y secreta en la glándula paratiroides la cual modula el metabolismo del calcio, pues si los niveles de calcio en sangre son bajos tiene la capacidad de resorber calcio del hueso y aumentar la producción renal de vitamina D<sub>3</sub> para una mayor absorción. Sin embargo, cuando existe elevación por un tiempo sostenido se genera hiperparatiroidismo secundario como ocurre en el contexto de la ERC en donde puede haber pérdida de hueso cortical que puede atribuirse tanto a la hipocalcemia, hiperfosfatemia, por una deficiencia de vitamina D o alteración en la activación de los receptores de vitamina D (Figura 2.2), tales componentes se asocian con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, mala calidad de vida y riesgo alto de mortalidad. Las guías para el tratamiento de la EMO asociada a la ERC del grupo de trabajo KDIGO sugieren mantener los valores de parathormona en un rango de entre dos y nueve veces el valor máximo superior (Herra-Sánchez y Alvarez-Orellanos, 1998; Douthat et al., 2013; Silver y Naveh-Many, 2013; Bover et al., 2015; López-Ramiro et al., 2016; KDIGO, 2017).

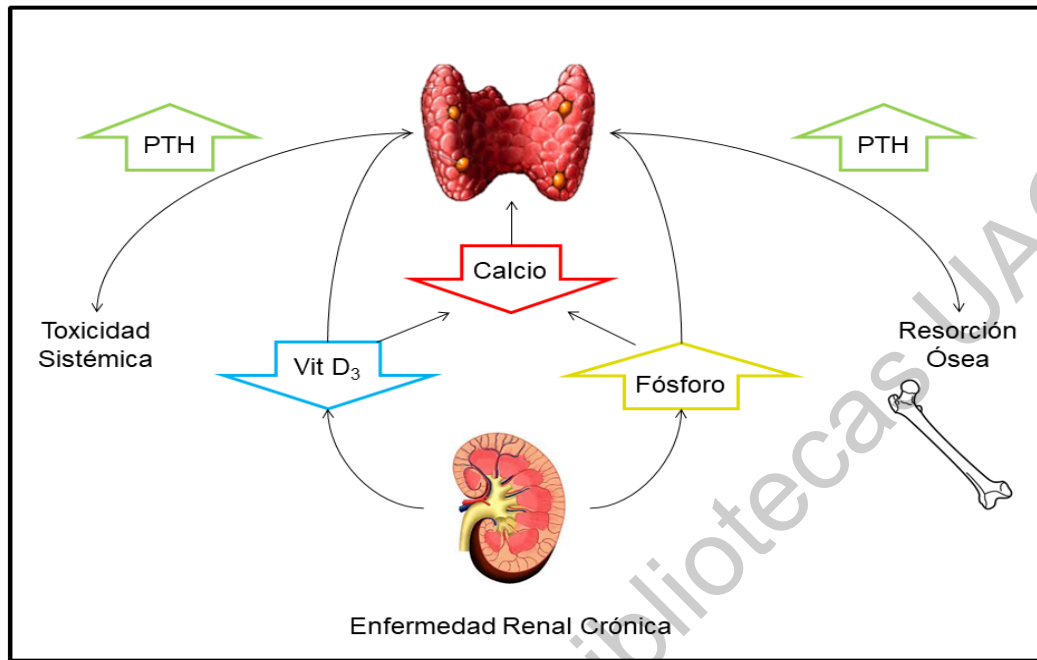


Figura 2.2. Mecanismo del Hiperparatiroidismo Secundario

Otra molécula involucrada con los episodios de hiperfosfatemia es la hormona FGF-23, la cual es expresada principalmente en osteoblastos y comienza a aumentar cuando la TFG es menor a 80 ml/min, como respuesta a esta sobrecarga de fósforo existente aun cuando los niveles séricos de este mineral parecen estar en rangos normales. La FGF-23 tiene diversos efectos como la inhibición en la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa con la consecuente disminución en la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D, lo que además exacerba la síntesis y liberación de PTH. Su incremento se ha relacionado con calcificaciones vasculares, hipertrofia del ventrículo izquierdo y aumento de la mortalidad en pacientes con ERC. Algunos ejes terapéuticos para la disminución de esta es una dieta reducida en fósforo, así como la utilización de quelantes de fósforo aun desde estadios tempranos de la ERC (González et al., 2011; Valencia-Paredes y Arias-González, 2014).

La disminución en la vitamina D<sub>3</sub> (forma activa) es una más de las alteraciones generadas en la EMO. Los mecanismos por los cuales se reduce la síntesis de vitamina D<sub>3</sub> es por la pérdida de tejido renal funcionante, pues el riñón es capaz de

producir 1-alfa-hidroxilasa, una enzima que convierte la forma inactiva (vitamina D<sub>2</sub>) a vitamina D<sub>3</sub> activa, además de la elevación de FGF-23 la cual como se mencionó anteriormente tiene la capacidad de inhibir tal enzima. La vitamina D en su forma activa tiene funciones como la modulación en la absorción de calcio y fósforo en intestino, reabsorción renal de calcio y movilización de calcio del hueso. Se ha sugerido que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de calcidiol (25(OH)D) por debajo de 20 ng/mL, y como insuficiencia entre 21 y 29 ng/mL, en tanto que los niveles óptimos implican concentraciones mayores a 30 ng/mL. Se sabe que concentraciones bajas de vitamina D se asocian a un balance negativo de calcio, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad mineral (Torregrosa et al., 2011; Trujillo-Cuellar et al., 2015).

Por todo lo anterior es importante monitorear los valores bioquímicos de las moléculas antes mencionadas, para los cuales existen recomendaciones del grupo de trabajo KDIGO que refieren la periodicidad en que deben ser tomadas; se deben realizar mediciones seriadas de calcio, fósforo y parathormona desde estadios tempranos de la ERC, generalmente desde el estadio 3, exhortando a realizarlas desde el estadio 2 en niños (KDIGO, 2017).

### Anormalidades Óseas

El proceso del remodelado es invariable en sujetos jóvenes, mientras que ciertas condiciones van alterando el balance de remodelado, predominando la resorción sobre la formación, como lo son el envejecimiento, la menopausia y ciertas patologías, como la ERC que causa la pérdida de masa ósea, finalizando en osteoporosis (Lafita et al., 2013).

El término osteodistrofia renal se ha utilizado en la actualidad únicamente para los trastornos morfológicos del recambio óseo o remodelación que ocurre en el contexto de la ERC y según la Fundación Nacional del Riñón de Estados Unidos es definida como una forma de osteoporosis específica de la ERC, que se

caracteriza por el aumento de la fragilidad ósea con predisposición a fracturas (Moe, 2006).

El grupo de trabajo KDIGO recomienda la realización de la biopsia ósea para determinar el grado de remodelado óseo, la mineralización y el volumen (TMV Turnover, Mineralization, Volume, por sus siglas en inglés). El remodelado óseo se refiere a la tasa de formación del hueso, la mineralización a la maduración del osteoide y el volumen a la tasa de formación y resorción del hueso (Trujillo-Cuellar et al., 2015; Astudillo et al., 2016).

De acuerdo a lo anterior, existe la siguiente clasificación: La enfermedad ósea de alto remodelado, en la cual hay un incremento en la resorción y formación ósea caracterizada principalmente por la elevación de los niveles de PTH (>450 pg/mL), que se acompaña de una tasa de mineralización normal y/o elevada. Se desarrolla frecuentemente en pacientes con mayor tiempo en diálisis y en raza negra; y la enfermedad ósea de bajo remodelado donde se podrían caracterizar dos tipos histológicos: la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica que se asocian principalmente a intoxicación alumínica. Se detallan a continuación:

Osteomalacia: trastorno de baja remodelación asociado a actividad reducida de los osteoblastos, causada también por la baja síntesis de calcitriol (1,25(OH)2D3) que tiene la capacidad de potenciar la acción tanto de osteoblastos como osteoclastos. Otro factor asociado es la intoxicación alumínica y metales relacionados con la terapia de reemplazo renal, aunque en la actualidad se han reformado las soluciones dialíticas, disminuyendo esta complicación.

Enfermedad ósea adinámica: es un trastorno de baja remodelación, cuando existe reducción del número de osteoblastos y osteoclastos disminuirá su actividad, y en la actualidad una gran parte se debe a la supresión excesiva de las glándulas paratiroides por el tratamiento con análogos de vitamina D (Astudillo, et al. 2016).



La forma mixta se caracteriza por la coexistencia de algunas manifestaciones de osteítis fibrosa y una mineralización anormal típica de la osteomalacia; existe aumento en el número de células, osteoide plexiforme, fibrosis peritrabecular, con otras zonas donde los signos de actividad celular son escasos y se observan bandas anchas de osteoide laminar (Cannata et al., 1998; Lorenzo et al., 2007; Pérez y Segura, 2007; Astudillo et al., 2016).

### Calcificaciones Extra esqueléticas

Las calcificaciones valvulares, arteriales y de tejidos blandos son comunes en población con ERC y tienen una fácil progresión. Su presencia es un factor de mal pronóstico de eventos cardiovasculares, por lo que es importante su detección temprana pues se ha demostrado que la mayoría de estas son detectadas de manera incidental. Existen varios factores de riesgo que predicen el desarrollo de calcificaciones, como hiperfosfatemia, ingesta de calcio, producto calcio-fósforo elevado ( $Ca \times P$ ), edad, terapia con vitamina D, diabetes mellitus, dislipidemias y el tiempo en diálisis, entre algunas otras (Lorenzo et al., 2007; Trujillo-Cuellar et al., 2015).

El depósito de calcio puede efectuarse en distintos tejidos como el tejido ocular, arterial, cartilaginoso, periarticular y visceral, siendo el tejido arterial el que conlleva a complicaciones cardiovasculares. Existen dos tipos de calcificaciones arteriales en el paciente con ERC: la afectación de la capa media de arterias de pequeño y mediano calibre (arteriosclerosis) o calcinosis de Mönckeberg, que conduce a un engrosamiento de ésta y genera rigidez vascular por mineralización de fibras elásticas y la calcificación de la íntima que se asocia a la placa de ateroma de los grandes vasos (aterosclerosis) que involucra un incremento en la deposición de lípidos e infiltrados de células inflamatorias (Moe, 2006; Rodríguez, 2009; Valdivielso, 2011; Astudillo, et al. 2016).

La calcifilaxis arteriolar urémica, que, aunque no es común es una entidad clínica severa, en la que se genera necrosis en la piel y conlleva a la aparición de úlceras

subcutáneas, con una alta mortalidad por infección y sepsis, su tratamiento tiene por objetivo la disminución del producto Ca $\times$ P (Rodríguez, 2009).

### Vitamina D

La vitamina D tiene un papel muy importante en la regulación del metabolismo mineral y óseo, su acción está estrechamente relacionada con la función renal y en los pacientes con ERC se ven disminuidas las formas de esta vitamina, así como alterados los biomarcadores que esta modula, además tiene algunos efectos pleiotrópicos como la disminución de la mortalidad cardiovascular, disminuir las infecciones y mejorar la glucemia (Parikh et al., 2015).

La vitamina D es producida en la piel bajo la exposición a los rayos del sol, a partir del precursor 7-dehidrocolesterol, el cual a través de una reacción no enzimática se convierte en pre vitamina D. La vitamina D puede proceder también de la dieta o suplementos, en forma de colecalciferol (D<sub>3</sub> origen animal) y ergocalciferol (D<sub>2</sub> origen vegetal/fúngica). El 88% de los metabolitos de Vitamina D viajan en la sangre a través de proteínas ligadoras de vitamina D (DBP) D-binding protein por sus siglas en inglés. Cuando se encuentra en circulación unida a la proteína transportadora, llega al hígado donde sufre una hidroxilación en el carbono 25, convirtiéndose en 25-hidroxivitamina D, la cual es la forma más abundante en el organismo. Sin embargo, para producir la forma activa, es necesaria una hidroxilación más, la cual tiene su punto más importante en el riñón mediante la enzima 1-alfa-hidroxilasa, de modo que la vitamina D (25-hidroxivitamina D) pasa a su forma activa 1,25-dihidroxivitamina D (Kalantar-Zadeh y Kovesdy, 2009; Zierold et al., 2016).

Los tipos de vitamina D que se han estudiado en la enfermedad renal se dividen en vitamina D nativa o nutricional y los esteroides activos de vitamina D. En el grupo de vitamina D nutricional podemos encontrar al ergocalciferol (D<sub>2</sub>), colecalciferol (D<sub>3</sub>), doxercalciferol (D<sub>2</sub>) y alfacacidiol (D<sub>3</sub>) y en el grupo de esteroides

activos se encuentra el calcitriol, el paricalcitol, maxacalcitol y falecalcitriol (Negri et al., 2016).

Algunas de las formas de suplementación de vitamina D que se han empleado en pacientes con ERC son el ergocalciferol (D<sub>2</sub>), colecalciferol (D<sub>3</sub>), calcifediol (D<sub>3</sub>), 1-alfa-calcidiol, doxercalciferol, calcitriol y paricalcitol. La suplementación de vitamina D tiene efectos sobre diferentes mecanismos, pero estos efectos se ven afectados por la dosis, los compuestos del tipo de vitamina, la duración de la suplementación y la población estudiada (Kalantar-Zadeh y Kovesdy, 2009).

El calcitriol es un activador del receptor de vitamina D no selectivo (VDRA Vitamin D Receptor Activator por sus siglas en inglés) fue la primera forma sintética disponible de VDRA para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y supresión en el crecimiento de la glándula paratiroidea, sin embargo tiene efectos secundarios como el incremento del calcio y fósforo séricos debido al aumento en la absorción intestinal. El paricalcitol (1,25(OH)<sub>2</sub>-19-nor-D<sub>2</sub>) es el primer análogo de la Vitamina D utilizado en pacientes con ERC, su acción es similar a la del calcitriol para la supresión de la producción de PTH, es un activador del receptor de vitamina D “selectivo” por lo que produce menos hipercalcemia e hiperfosfatemia, además disminuye los marcadores de remodelado óseo y la fosfatasa alcalina (Zand y Kumar, 2017).

Algunas otras formas de vitamina D activa son el doxercalciferol que es convertido a su forma activa a través de la 25-hidroxilasa hepática, tiene la función de reducir la PTH, cabe aclarar que puede elevar los niveles de calcio y fósforo; el alfacalcidiol actúa de forma similar al calcitriol aunque son necesarias dosis de 1.5 a 2 veces más altas para lograr alcanzar un efecto semejante. El falecalcitriol es un análogo disponible únicamente en Japón y que ha mostrado ser efectivo en la reducción de PTH, mientras que el maxacalcitol no se ha utilizado en estudios clínicos (Zand y Kumar, 2017).

Las complicaciones de los niveles bajos de calcidiol (25(OH)D<sub>2</sub>) son el hiperparatiroidismo secundario, altos marcadores de remodelado óseo, baja densidad mineral ósea, debilidad muscular y riesgo de caídas, síndrome metabólico, obesidad, resistencia a la insulina y calcificaciones vasculares, entre otros (Jean et al., 2017).

### Vitamina D en la enfermedad mineral ósea asociada a la enfermedad renal crónica

En el tratamiento de la enfermedad mineral ósea asociada a enfermedad renal crónica se han estudiado diferentes compuestos, tanto de vitamina D nutricional, así como de esteroides activos, sobre las diferentes etapas de la enfermedad; en pacientes predialíticos así como en los que ya cuentan con una terapia de reemplazo renal, sea diálisis peritoneal o hemodiálisis. A continuación, se describen varios estudios con diferentes compuestos sobre las distintas etapas de la enfermedad (Cuadro 2.1).

Kendrick et al. (2017) realizaron un estudio con 128 pacientes prediálisis (TFG 15-44 ml/min) en el cual suplementaron colecalciferol o calcitriol diariamente durante 6 meses (dosis de 2000 UI y 0.50 µg respectivamente), y encontraron una disminución significativa de PTH en el grupo de calcitriol y aumento significativo de 25-hidroxivitamina D en el grupo de colecalciferol en comparación con el de calcitriol.

Por otro lado, el tratamiento con calcitriol ha demostrado ser efectivo para tratar el hiperparatiroidismo secundario con una disminución del 50% de los niveles basales de PTH, además de cambiar favorablemente los marcadores de recambio óseo. Un estudio realizado en 2012 por Jamaluddin et al. (2014) en el que emplearon calcitriol en comparación con paricalcitol en 26 pacientes con diálisis peritoneal, la dosificación fue de 32 µg de paricalcitol y 0.50 µg de calcitriol, por un periodo de 15 semanas y que resultó en la reducción del 50% de PTH y aumento del calcio sérico en ambos grupos.

El uso de las dosis de pulso o intermitentes anteriormente mostró ser efectivo en la reducción de PTH en los pacientes con hemodiálisis por vía intravenosa, sin embargo para los pacientes con diálisis peritoneal resulta más complicado este método de administración, por lo que se implementó por vía oral con el fin de conocer si se tenía el mismo efecto, uno de los primeros estudios fue el de Martin et al. (1992) quien suplementó 5 µg de calcitriol dos veces por semana durante 6 semanas, con lo cual encontró una reducción en PTH hasta de 60%, sin cambios significativos en calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.

En un metaanálisis realizado en 2015, se comparó la efectividad de la terapia con paricalcitol y VDRA no selectivos en 10 estudios con un total de 734 pacientes, se concluyó que hace falta de evidencia para asegurar la superioridad del paricalcitol, puesto a que no se encontraron diferencias significativas en la reducción de PTH entre las dos terapias, tampoco así en los niveles séricos de calcio, episodios de hipercalcemia, fósforo sérico y producto calcio-fósforo (Cai et al., 2016).

Kandula et al. (2011) realizaron un meta-análisis para conocer los beneficios de la suplementación con vitamina D nativa o nutricional, específicamente con ergocalciferol y colecalciferol, en los pacientes con ERC, los cuales podían encontrarse sin terapia de reemplazo renal, en diálisis o en trasplante renal. Se incluyeron 22 estudios (17 observacionales y 5 ensayos clínicos aleatorizados) en los cuales se encontró una mejora significativa en los niveles de 25(OH)D<sub>2</sub> circulante, así como una disminución de PTH que fue mayor en pacientes en diálisis peritoneal, además de una baja incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia.

En un estudio publicado en 2018 se evaluó la combinación de algunas formas de vitamina D en 60 pacientes con hemodiálisis, se utilizó colecalciferol (D<sub>3</sub>) con calcimiméticos y calcitriol, para el control del hiperparatiroidismo secundario severo (PTH >1000 pg/ml), en el cual observó que a las 24 semanas del tratamiento

redujeron los niveles de PTH al nivel óptimo para estos pacientes (<300 pg/dl), al mismo tiempo que se lograron normalizar los niveles de 25(OH)D<sub>2</sub>, además de mejorar la densidad mineral ósea (Zheng et al., 2018).

En el estudio de Zhang et al. (2016) se comparó la forma activa, calcitriol, y la forma nutricional o no activa de la vitamina D, el ergocalciferol, en 204 pacientes con ERC en estadios 3 y 4, en el cual se suplementaron 50,000 U a la semana de ergocalciferol a un grupo y 0.25 µg de calcitriol diariamente a otro grupo, se les monitoreó por 6 meses, en éste se observó que los niveles de 25(OH)D<sub>2</sub> circulante aumentaron de manera significativa en el grupo con tratamiento de ergocalciferol, mientras que no mostraron diferencia significativa en los niveles de calcio, fósforo y PTH, entre un tratamiento y otro.

Otro estudio realizado por Bhan et al. (2015) en 105 pacientes con hemodiálisis, a los cual se asignó en tres grupos, ergocalciferol vía oral semanalmente, mensualmente y placebo con una dosis de 50,000 UI por un lapso de 4 semanas, se encontró que el grupo de ergocalciferol tanto de dosis semanal como mensual se logró llegar a los niveles de suficiencia de 25(OH)D<sub>2</sub>, sin cambios significativos en calcio, fósforo y PTH séricos.

Cuadro 2.1. Comparación de estudios con distintos compuestos de vitamina D en los diferentes estadios de la ERC

Autor	País/Año	N	Etapa / Modalidad	Duración/ Seguimiento	Compuesto Vitamina D/ Dosis	Resultados
Martin et al.	EUA, 1992	5	Diálisis Peritoneal	6 semanas	Calcitriol pulsos de 5 µg dos veces por semana	Reducción de 60% de acuerdo a los valores basales. No diferencias significativas en calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.
Moe et al.	EUA, 1998	18	Diálisis Peritoneal	Hasta alcanzar 100 pg/dl	Dosis diaria de 0.75 µg/día (8) Dosis intermitente de 3 µg dos veces a la semana (10)	Reducción similar PTH en ambos grupos Hipercalcemia >11.6 mg/dl (5 casos)
Gadallah et al.	EUA, 2000	34	Diálisis Peritoneal	48 meses	Pulsos orales 3-6 mg/semana, 3 veces por semana Pulsos Intraperitoneales 3-6 mg/semana, 3 veces por semana	Niveles elevados de fósforo en pulsos orales. PTH mejoró en 3.6 meses, posteriormente se eleva a valores basales.
Jamaluddin et al.	Malasia, 2013	26	Diálisis Peritoneal	15 semanas	Paricalcitol de acuerdo a los niveles de PTH, dosis máxima inicial de 32 µg (12) Calcitriol dosis inicial de 0.5 µg diaria (14)	Reducción significativa del 50% de PTH de su valor basal en ambos grupos. Hipercalcemia en ambos grupos (>11.2 mg/dl).
Ong et al.	Malasia, 2013	44	Diálisis Peritoneal	24 semanas	Paricalcitol de acuerdo a niveles de PTH, 2 µg tres veces a la semana (22) Calcitriol 2 µg una vez a la semana (22)	No diferencias significativas en la reducción de PTH entre grupos. (Paricalcitol 48.4% vs Calcitriol 41.9%). Hipercalcemia no difirió entre grupos.
Kendrick et al.	EU, 2017	128	Prediálisis	6 meses	Colecalciferol 2000U diario (64) Calcitriol 0.5 µg diario (64)	Incremento significativo de 25(OH)D en el grupo de colecalciferol. PTH disminuyó significativamente en el grupo de calcitriol.
Yueh-Ting et al.	Taiwán, 2013	81	Hemodiálisis Diálisis Peritoneal	6 meses	Cinacalcet 25 mg + calcitriol (40; 23HD 17 DP) Calcitriol (41; 37 HD 4 DP)	Niveles de PTH, calcio, fósforo y producto calcio-fósforo disminuyeron de forma significativa en el grupo de cinacalcet + calcitriol, en comparación con el de calcitriol solo.
Cai-Mei et al.	Taiwán, 2018	60	Hemodiálisis Hipertiroidismo severo	24 semanas	Cinacalcet(30 mg) + calcitriol +colecalciferol(5000U) (30) Cinacalcet(30 mg) + calcitriol + placebo (30)	Disminución significativa de PTH en el grupo con colecalciferol, alcanzando el valor objetivo (<300mg/dl)

### III. HIPÓTESIS

La administración diaria de vitamina D a una dosis de 0.25 µg de calcitriol mantiene los niveles de parathormona, fósforo, calcio y calcidiol en rangos aceptables en pacientes con enfermedad mineral ósea en diálisis peritoneal, a diferencia de la dosis de 1 µg dos veces por semana.

### IV. OBJETIVOS

#### General

Comparar el efecto de la administración de vitamina D<sub>3</sub> a dosis de 1 µg de calcitriol dos veces a la semana contra 0.25 µg diariamente, sobre los niveles séricos de parathormona, fósforo, calcio y calcidiol en pacientes mayores de 18 años, ambos sexos con enfermedad mineral ósea en diálisis peritoneal del Hospital General de Querétaro.

#### Específicos

- Conocer el consumo basal de calcio, fósforo y vitamina D del paciente de acuerdo con el recordatorio de 24 horas para poder realizar la prescripción del tratamiento nutricional.
- Conocer el diagnóstico óseo basal de acuerdo a la densidad mineral ósea mediante la densitometría dual de rayos X con el fin de saber si existe alteración de la EMO.
- Analizar el comportamiento mensual de los niveles séricos de calcio y fósforo en ambos grupos de estudio.
- Evaluar el efecto de las diferentes administraciones de calcitriol sobre los niveles de parathormona y calcidiol séricos.
- Comparar las variaciones mensuales en el producto calcio-fósforo entre ambas dosis de suplementación.



## V. METODOLOGÍA

### Diseño de estudio

Se trata de un estudio clínico prospectivo de 6 meses de duración, en el cual participaron 18 pacientes obtenidos de acuerdo a una muestra a conveniencia de la consulta de nefrología del Hospital General de Querétaro, en el periodo de julio de 2016 a enero de 2018.

### Criterios de Selección

Inclusión: Los sujetos de estudio fueron pacientes mayores de 18 años, ambos sexos y metabólicamente estables con tratamiento de diálisis peritoneal. Se incluyeron pacientes con valores séricos de parathormona por encima de 200pg/l, Calcio sérico <10.5mg/dl, Fósforo >2.5mg/dl y Calcidiol <30 ng/dl.

Exclusión: Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, que se encontraran en gestación o lactancia, aquellos con tratamiento sustitutivo de hemodiálisis o con niveles séricos de electrolitos alterados, así como programados a trasplante.

Eliminación: Se eliminaron del proyecto a los pacientes que desarrollaron un producto Ca-P mayor a 65, que no realizaran de manera ordenada sus sesiones de diálisis, que no estuvieran de acuerdo con los procedimientos a realizar, que dejaran de acudir a sus consultas de nutrición o que manifestaran falta de adherencia al tratamiento, por fallecimiento o trasplante durante el periodo de estudio.

### Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Inicialmente se identificó a los participantes potenciales para el estudio; se obtuvo su historia clínica-médica y se revisaron los resultados bioquímicos basales

para hacer una evaluación en conjunto con el médico tratante y determinar la periodicidad del monitoreo de calcio, fósforo y PTH.

Una vez identificados a los participantes, se les brindó una sesión informativa para explicación del tratamiento que se deseaba aplicar, así como los beneficios y riesgos de su participación. Se les proporcionó un consentimiento informado (Anexo 1) con los datos del procedimiento, el cual fue firmado posteriormente.

Cuando se aceptaron las condiciones por parte de los pacientes, se les citó en el Laboratorio Biomédico de Querétaro, en un horario de 8:00 a 9:00 am, con ayuno de 12 horas para la determinación de calcidiol. Posteriormente se trasladó al paciente a la clínica Universitaria de Nutrición “Carlos Alcocer Cuarón” ubicada en la Facultad de Ciencias Naturales; Av. de las Ciencias s/n, Juriquilla, en horario de 9:00 a 11:00 am, continuando en ayuno para la realización de densitometría ósea de tres regiones, columna lumbar, cadera total y cuello de fémur.

Realizada la densitometría ósea, cada paciente acudió a una consulta de nutrición, donde se llevó a cabo una evaluación del estado nutricional, se realizó la historia clínica- nutricional (Anexo 2), encuesta de dieta habitual y encuesta de frecuencia de consumo de alimentos cuyos datos se registraron en el software Nutrikcal® para la comparación del consumo de calcio y fósforo con las recomendaciones para pacientes con ERC, tales datos sirvieron igualmente para el establecimiento del plan de alimentación personalizado.

Se dividió a los participantes en dos grupos al azar; el grupo I (n=10) a quien se suplementó con una dosis diaria de 0.25 µg de vitamina D<sub>3</sub> (calcitriol), la cual se indicó en un horario nocturno (ingestión al momento inmediato antes de dormir), al igual que quelantes de fósforo a base de calcio, a razón de 500 mg de carbonato de calcio 3 veces al día durante las comidas (1500 mg/día); el grupo II (n=10) se suplementó con una dosis intermitente de 1 µg de vitamina D<sub>3</sub> (calcitriol) dos veces por semana, igualmente en horario nocturno y con la misma dosis de

quelantes de fósforo a base de calcio (1500mg/día). A ambos grupos se les proporcionó un plan de alimentación personalizado (Anexo 3) acorde a su peso seco, talla, concentraciones sanguíneas de fósforo, sodio, potasio y calcio, así como la presencia o ausencia de edema, y con las respectivas adecuaciones por aporte de hidratos de carbono en la solución del dializado y pérdida de proteínas por sesión de diálisis, las recomendaciones de energía, macronutrientes y micronutrientes se muestran en el Cuadro 5.1.

Cuadro 5.1. Recomendaciones nutricionales de energía y macronutrientes en enfermedad renal crónica y diálisis (Guías K-DOQI, 2000).

Nutrimiento	Recomendación
Energía	30-35 kcal/kg/día (incluida glucosa del dializado) 1.5% → 15 g dextrosa/L 2.5% → 25 g dextrosa/L 4.25% → 42.5 g dextrosa/L
Proteínas	1.2-1.3 g/kg/día 2/3 (AVB)
Hidratos de carbono	50-60% del VCT
Lípidos	30-40% del VCT
Sodio	< 2g/día (5 g de NaCl)
Calcio	2500 mg (1500 mg quelantes)
Fósforo	800-1000 mg/día
Potasio	40 mg/kg/día
Agua	UF promedio + Vol. Urinario

La etapa final de la consulta consistió en la entrega de 31 tabletas de calcitriol en dosis de 0.25µg (grupo experimental I), con una indicación de consumo diario por la noche y 32 tabletas de calcitriol de 0.25µg (grupo experimental II) que debieron tomar 4 cápsulas 2 días alternados a la semana igualmente por la noche, también recibieron su plan de alimentación en formato físico, así como los resultados de la densitometría ósea y un carnet de consultas mensuales con el nutriólogo para evaluar el tratamiento en el Hospital General de Querétaro.

Las consultas siguientes se llevaron a cabo mensualmente, durante la primera se entregaron resultados de calcidiol sérico, y la dosis mensual de calcitriol, dependiendo del grupo de estudio.

Durante las consultas mensuales de seguimiento, se analizaron los resultados bioquímicos de calcio y fósforo para monitorear posibles alteraciones y hacer modificaciones pertinentes para mantener el consumo de estos y otros macronutrientes dentro de las recomendaciones, se entregaron las dosis necesarias de calcitriol y eventualmente se les hizo una llamada telefónica para conocer su estado y poder atender dudas o comentarios.

A los seis meses de tratamiento se les volvió a citar con la periodicidad inicial para hacer estudios serológicos completos finales (parathormona, calcio, fósforo y calcidiol), así como valoración de la intervención nutricional a través de dos recordatorios de 24 horas, que sirvieron para conocer el impacto del tratamiento.

#### Mediciones y Análisis

Determinación de calcidiol en sangre: se recolectó una muestra venosa estéril en ayuno de 12 horas, al inicio y al final del estudio en el Laboratorio Biomédico de Querétaro. La prueba de vitamina D es un análisis en sangre que cuantifica los metabolitos 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub> (valores de referencia en el Cuadro 5.2). El metabolito 25-hidroxivitamina D es la forma circulante principal de la vitamina D en el cuerpo y el mejor indicador del estado de la vitamina de un paciente. Para la determinación de vitamina D en sangre se utilizó el método de inmunoensayo quimiluminiscente.

Cuadro 5.2. Valores de referencia Vitamina D (Calcidiol)

Estatus de vitamina D	Nivel de 25 OH D (ng/ml)
Deficiencia	<20 ng/ml
Insuficiencia	21 y 29 ng/ml
Niveles óptimos	>30 ng/ml

Determinación de calcio en sangre: se recolectó una muestra mensual por un periodo de 6 meses, para establecer la concentración sanguínea de calcio, la cual se determinó por el método de Arzenazo III en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General. En individuos sanos el nivel de calcio en suero está controlado dentro de un rango estrecho, usualmente de 8.5-10.5mg/dl, en ERC los valores fluctúan más por la alteración homeostática y a consecuencia de las terapias.

Determinación de fósforo en sangre: se recogió una muestra mensual por un periodo de 6 meses, para establecer los valores séricos de fósforo, los cuales se determinaron por espectrofotometría en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General de Querétaro.

Determinación de parathormona en sangre: se determinó la concentración de la molécula intacta para conocer el grado de hiperparatiroidismo secundario; las mediciones se realizaron en el mes 1 y 6. Se determinó con el método de quimioluminiscencia en un analizador automatizado del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General. Esta hormona se encarga de regular el calcio y el fósforo mediante la estimulación de la resorción ósea causando liberación de calcio y fósforo.

Determinación de densidad mineral ósea: se realizó únicamente de manera inicial, por medio de densitometría dual de rayos X, con un densitómetro Hologic Discovery Series®, que encuentra en la Clínica de Nutrición “Carlos Alcocer

Cuarón” de la Facultad de Ciencias Naturales; es el método diagnóstico recomendado mundialmente para determinar densidad mineral ósea (IOF, ISCD, NOF). Para la interpretación se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud que se muestra a continuación (Cuadro 5.4). El estudio consiste en permanecer acostado sobre una plataforma aproximadamente 20 minutos mientras un escáner de rayos X pasa sobre la región lumbar y cadera, incluyendo cuello de fémur registrando la densidad mineral ósea y la compara con una norma establecida o estándar para la población hispana, con un puntaje T. En los sujetos menores a 50 años se utilizó el indicador de puntaje Z, que considera un valor de -2 DE a -2.99 DE como presencia de densidad mineral ósea baja.

Cuadro 5.4. Clasificación de la Densidad Mineral Ósea

T-score	Interpretación
Entre +1 y -1 DE	Normal
<-1.1 y -2.49 DE	Densidad Mineral Ósea Baja
< de -2.5 DE	Osteoporosis
< 3.5 DE	Osteoporosis severa

Determinación de calcio, fósforo y vitamina D alimentarios: se cuantificó el consumo manera basal y final; se realizaron dos recordatorios de 24 horas al inicio y final de la intervención, que posteriormente se procesaron en el software Nutrikcal®, el cual proporcionó el promedio de las cantidades gramos, miligramos y porcentajes, los cuales se compararon con las recomendaciones de consumo emitidas por las guías KDOQI.

#### Análisis Estadístico

Los valores se presentan en media  $\pm$  desviación estándar. Se realizó una prueba de T para evaluar la homogeneidad inicial entre los grupos.

Se calcularon frecuencias y porcentajes del diagnóstico de la densidad mineral ósea para cada región evaluada y para el diagnóstico integral.

Para verificar la normalidad en la distribución de los datos se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para muestras menores a 50 sujetos, donde se evaluaron histogramas, asimetría y curtosis. Cuando la distribución fue normal se utilizó prueba de ANOVA, sobre la diferencia calculada entre los valores iniciales y finales; cuando la distribución no fue normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

También se calculó prueba T de student entre variables iniciales y finales, y ANOVA para las mensuales.

## VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las características generales de la población por sexo se presentan en la Tabla 6.1. Se observa que las mediciones basales no muestran diferencias significativas; es así que las variables de edad, el índice de masa corporal (IMC), el peso, porcentaje de grasa y el consumo de energía fueron similares en ambos grupos. El tiempo con la ERC presentó una media de  $41.3 \pm 34.0$  meses, sin embargo se observó una fluctuación entre los grupos (DD  $52.0 \text{ meses} \pm 43.9$  vs DI  $81.6 \text{ meses} \pm 65.2$ ) aunque no llegó a ser estadísticamente significativo ( $p=0.34$ ). En este mismo sentido el tiempo en diálisis tuvo una media total de 29 meses, siendo mayor en el grupo de dosis intermitente en comparación con la dosis diaria (DI:  $38.4 \text{ meses} \pm 33.2$  vs DD:  $16.8 \text{ meses} \pm 14.0$ ), sin ser significativo ( $p=0.13$ ) al inicio, entre ambos grupos.

Por otro lado, los valores bioquímicos de fósforo sérico y PTH al inicio de la intervención se encontraron elevados, con una media general de  $5.5 \text{ mg/dl} \pm 1.2$  y  $785.5 \text{ pg/dl} \pm 495.7$  respectivamente, indicando la presencia de hiperparatiroidismo secundario, sin embargo no hubo diferencia significativa entre un grupo y otro, además se puede observar que la media de calcidiol ( $16.0 \text{ ng/dl} \pm 10.6$ ) se encontró en rango de deficiencia ( $<20 \text{ ng/ml}$ ).

**Tabla 6.1.** Características Generales de la población.

	Total	Dosis Diaria (n=10)	Dosis Intermitente (n=10)	p
Edad, años	30.0 ± 10.2	30.40 ± 10.7	29.60 ± 10.2	0.86
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25.5 ± 4.5	25.53 ± 4.3	25.53 ± 5.0	0.90
Peso, kg	63.8 ± 13.2	64.79 ± 13.9	62.94 ± 13.2	0.76
Tiempo con ERC, meses	41.3 ± 34.0	52.00 ± 43.9	81.67 ± 65.2	0.34
Tiempo en Diálisis Peritoneal, meses	29.0 ± 28.1	16.86 ± 14.0	38.44 ± 33.2	0.13
Porcentaje de Grasa Corporal %	31.2 ± 10.8	29.35 ± 9.9	32.72 ± 11.8	0.43
Consumo de Energía, kcal	1457.1 ± 435.6	1507.4 ± 504.6	1419.4 ± 349.6	0.48
Calcio sérico inicial, mg/dl	8.9 ± 0.8	8.7 ± 1.0	9.0 ± 0.6	0.52
Fósforo sérico inicial, mg/dl	5.5 ± 1.2	5.6 ± 1.2	5.4 ± 1.2	0.35
PTH inicial, pg/dl	785.5 ± 495.7	786.3 ± 503.5	784.7 ± 518.3	0.98
Calcidiol inicial ng/dl	16.0 ± 7.3	16.9 ± 9.7	15.2 ± 4.8	0.78
Producto Calcio-Fósforo, CaxP	49.4 ± 10.6	49.4 ± 10.6	49.3 ± 11.2	0.99

Datos expresados en media ± DE; Diferencia significativa en prueba T (P < 0.05)

De igual forma se realizó una comparación de las características generales por sexo (Tabla 6.2), en la cual podemos encontrar diferencias significativas entre hombres y mujeres. La edad entre ambos es diferente (p=0.02) con mayor edad en las mujeres del estudio (34.9 años ± 12.1 años vs 25.1 años ± 4.3). Algunas otras variables que mostraron diferencias significativas fue el porcentaje de grasa corporal (p=0.001) pues las mujeres tienen mayor cantidad de grasa corporal (37.4% ± 9.7 vs 23.4% ± 6.2), mientras que el consumo energético diario (p=0.04) reflejó mayor ingesta por parte de los hombres (1666.7 kcal ± 254.5). La PTH mostró



diferencia significativa entre hombres y mujeres ( $p=0.01$ ). Los valores en los hombres ( $522.1 \text{ pg/dl} \pm 247.6$ ) se encontraron dentro de los rangos que recomienda la KDIGO ( $150\text{-}600 \text{ pg/dl}$ ) mientras que las mujeres ( $1048.9 \text{ pg/dl} \pm 552.0$ ) presentaron hiperparatiroidismo secundario, lo que puede estar relacionado con el mayor tiempo con la ERC y también mayor tiempo con diálisis peritoneal en comparación de los hombres. Lo anterior resultó similar a lo encontrado por Douthat et al. (2013) en Argentina, pues a mayor grado de hiperparatiroidismo secundario ( $>300 \text{ pg/dl}$ ) se encontró una mayor proporción en el sexo femenino (59.7%) y mayor tiempo en diálisis (63.6% con más de 60 meses en terapia).

**Tabla. 6.2.** Características generales de la población por sexo

	Total	Mujeres (n=10)	Hombres (n=10)	p
Edad, años	30.0 ± 10.2	34.9 ± 12.1	25.1 ± 4.3	<b>0.02*</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25.5 ± 4.5	26.1 ± 5.1	24.8 ± 4.0	0.53
Peso, kg	63.8 ± 13.2	59.8 ± 14.2	67.9 ± 11.4	0.17
Tiempo con ERC, meses	41.3 ± 34.0	53.7 ± 35.9	22.6 ± 21.9	0.09
Tiempo en Diálisis Peritoneal, meses	29.0 ± 28.1	36.2 ± 34.6	19.7 ± 14.8	0.25
Porcentaje de Grasa Corporal %	31.2 ± 10.8	37.4 ± 9.7	23.4 ± 6.2	<b>0.00*</b>
Consumo de Energía, kcal	1457.1 ± 435.6	1268.5 ± 488.2	1666.7 ± 254.5	<b>0.04*</b>
Calcio sérico inicial, mg/dl	8.9 ± 0.8	8.9 ± 0.7	8.9 ± 0.9	0.95
Fósforo sérico inicial, mg/dl	5.5 ± 1.2	5.1 ± 1.0	5.9 ± 1.3	0.15
PTH inicial, pg/dl	785.5 ± 495.7	1048.9 ± 552	522.1 ± 247.6	<b>0.01*</b>
Calcidiol inicial ng/dl	16.0 ± 7.3	14.0 ± 4.9	17.8 ± 8.8	0.27
Producto Calcio-Fósforo, CaxP	49.4 ± 10.6	45.7 ± 8.5	53.1 ± 11.6	0.14

Datos expresados en media ± DE; diferencia significativa en prueba T ( $P < 0.05$ )

## Evaluación Dietética

En la tabla 6.3 se puede observar la valoración dietética previa como posterior a la intervención en ambos grupos de estudio; la media de consumo al inicio fue de DD: 1507.4 kcal  $\pm$  504.6 y DI de 1401.3 kcal  $\pm$  365.6 después de la intervención se incrementó el consumo, aunque sin llegar a diferencia significativa. Este incremento puede apreciarse en la comparación de kcal/kg/día, pues se llega a los rangos de energía recomendados para diálisis peritoneal, que es de 30 a 35 kcal/kg, alcanzando un aumento significativo ( $p=0.05$ ) en el grupo de dosis intermitente (23.6 kcal/kg  $\pm$  7.1 a 30.2 kcal/kg  $\pm$  3.3).

Los datos basales presentados fueron similares a lo observado por Uribarri et al. (1998), en un estudio realizado en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y diálisis peritoneal automatizada (DPA), en el cual la media de consumo vía oral de dos mediciones en un periodo de 6 meses fue de 1,591  $\pm$  557 a 1609  $\pm$  440 kcal. Otro estudio realizado por Martín del Campo et al. (2012) en población mexicana reportó medias de energía de 22.6  $\pm$  6.5 y 21.0  $\pm$  9.1 en pacientes con adecuado estado nutricional y desnutridos respectivamente con terapia de diálisis peritoneal, lo que se asemeja a lo encontrado al inicio de la intervención. Con lo anterior se desprende que la población con diálisis peritoneal no fue capaz de alcanzar sus requerimientos, sin embargo, puede ser modificado a través de un plan de alimentación personalizado acorde a las necesidades de cada paciente.

La ingesta de macronutrientes también mostró cambios tras la intervención, pese a que la proporción de proteína se encontró disminuida posterior a la intervención (DD: 16.2%  $\pm$  4.8 a 14.5  $\pm$  1.1%; DI: 18.7  $\pm$  3.7% a 15.6  $\pm$  0.5%) si se centra en los gramos de proteína por kilogramo, se observa aumento en ambos grupos (DD: 1.12 g  $\pm$  0.1 y DI: 1.18 g  $\pm$  0.1) aunque sin llegar al rango recomendado para pacientes con diálisis peritoneal (1.2 – 1.3 g/kg/día), esto puede explicarse por el aumento de energía (kcal) por día, redistribución de macronutrientes y las oscilaciones en el

peso corporal de los pacientes. En cuanto al consumo de lípidos se observa un incremento, aunque no muestra diferencias significativas. El porcentaje de hidratos de carbono por vía oral mostró una disminución significativa en ambos grupos (DD:  $60.6\% \pm 10.5$  a  $55.4\% \pm 0.8$  y DI:  $62.3\% \pm 6.9$  a  $54.8\% \pm 1.7$ ) no obstante se localiza en rangos aceptables, además resulta importante mencionar que este macronutriente debe ser monitoreado debido a la exposición constante de dextrosa contenida en la solución dialítica, que puede generar elevación en la glucosa sérica. La distribución de los macronutrientes pre intervención es similar a lo encontrado por Ribeiro et al. (2012) en 74 pacientes en DPCA y DPA en Brasil, en cuanto a la distribución promedio de hidratos de carbono ( $64.32\% \pm 8.11$ ), proteína ( $13.58\% \pm 3.63$ ) y por lípidos ( $22.25\% \pm 6.83$ ); si bien surgieron cambios ligeros en la distribución estos porcentajes continúan dentro de los rangos recomendados.

En cuanto a los micronutrientes obtenidos por vía oral involucrados en el metabolismo mineral y óseo; se observó un consumo de calcio similar en ambos grupos previo a la intervención (DD:  $626.9 \text{ mg} \pm 203.7$  vs DI:  $617.9 \text{ mg} \pm 264.7$ ) que resultó parecido a lo reportado por Ribeiro et al. (2012) con una media de consumo de  $579.18 \text{ mg} \pm 328.54$  y lo encontrado por Martín del Campo et al. (2012) en población mexicana con un promedio de 645 a 710 mg; lo cual se encuentra dentro de la recomendación, resultando importante debido a que los niveles de calcio pueden verse afectados por el contenido en la solución de diálisis y los quelantes de fósforo. Sin embargo, la proporción del origen del calcio fue diferente, pues en el grupo de dosis diaria existió mayor consumo de calcio proveniente de origen animal mientras que en la DI es opuesto. Después de la intervención se incrementa el consumo, siendo parecido en ambos grupos (DD:  $710.1 \text{ mg} \pm 129.8$  vs DI:  $739.6 \text{ mg} \pm 157.8$ ) lo cual no resultó ser significativo. La recomendación de las guías KDOQI es de 2500 mg/día, dentro del cual hay una proporción de 1000 mg en dieta/1500 mg para quelantes cálcicos de fósforo, por lo cual el consumo de la población se encuentra por debajo de rangos recomendados.

El fósforo es un mineral que tiende a acumularse en la ERC y por esto es restringido para dichos pacientes, la recomendación oscila de 800 a 1000 mg/día, y al mismo tiempo es trascendente mencionar que el consumo de calcio se verá afectado por esta restricción. Las medias de consumo de fósforo se encontraron disminuidas al inicio de la intervención y posteriormente aumentaron, siendo significativo ( $p=0.00$ ) este aumento en el grupo de dosis diaria ( $401.4 \text{ mg} \pm 236.8$  a  $810.3 \text{ mg} \pm 222.0$ ), lo que puede estar relacionado con el incremento en el consumo de calcio, así como el aumento en el consumo de proteína. Al final de la intervención el consumo resulta similar en ambos grupos (DD:  $810.3 \text{ mg} \pm 222$  vs DI:  $795.9 \text{ mg} \pm 46.7$ ) y resultan valores similares a lo encontrado en el estudio de Ribeiro et al. (2012) con un consumo de  $773.0 \text{ mg} \pm 369.2$  y por debajo del estudio de Martin del Campo et al. (2012) que reporta un rango de 928 a 1203 mg. Es importante mencionar que este consumo no deberá rebasar las recomendaciones, pues la eliminación del fósforo sérico excedente resultará ser un proceso complejo, que además contribuye a la elevación de la parathormona y empeora el hiperparatiroidismo secundario.

El potasio es otro electrolito controlado en la ERC, pues al igual que el fósforo tiende a acumularse. Se observa que al inicio de la intervención los valores son similares y que posteriormente disminuyen simultáneamente alcanzando una disminución significativa ( $p=0.01$ ) en el grupo de dosis intermitente ( $1644.6 \text{ mg} \pm 432.6$  a  $923.0 \text{ mg} \pm 432.6$ ), encontrándose muy por debajo de lo encontrado por Jankowska et al. (2016) que reporta un consumo de  $2398 \pm 993 \text{ mg}$ , por otro lado los valores iniciales son similares a lo encontrado por Martin del Campo et al. (2012) con rangos de 1555 a 1963 mg.

La vitamina D es una vitamina liposoluble la cual comúnmente no es reportada, y en los estudios donde se ha reportado se encuentra un consumo minúsculo. Jankowska et al. (2016) expusieron una disminución de hasta 98% del rango recomendado de vitamina D en pacientes con diálisis peritoneal, que resulta similar a lo encontrado, ya que las fuentes de vitamina D contienen también fósforo por lo

que el consumo se encontrará restringido y será complejo alcanzar los valores recomendados a través de la alimentación.

**Tabla 6.3.** Análisis de la Intervención Nutricia.

Consumo	Dosis Diaria (n=10)		p	Dosis Intermitente (n=10)		p
	Inicial	Final		Inicial	Final	
Energía, kcal/día	1507.4 ± 504.6	1932.7 ± 293.3	0.07	1401.3 ± 365.8	1972.2 ± 323.0	0.08
Energía, kcal/kg/día	24.5 ± 11.5	30.7 ± 2.47	0.08	23.6 ± 7.1	30.2 ± 3.3	0.05
RKNP, KNP:gN	140.2 ± 45.5	147.7 ± 14.2	0.60	113.4 ± 28.4	134.9 ± 5.2	0.37
Proteína, g/kg/día	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.1	0.13	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.1	0.36
Proteína, %	16.2 ± 4.8	14.5 ± 1.1	0.41	18.7 ± 3.7	15.6 ± 0.5	0.29
Lípidos, %	25.9 ± 11.7	30.1 ± 2.3	0.12	24.3 ± 8.9	29.3 ± 1.7	0.29
Hidratos de Carbono, %	60.6 ± 10.5	55.4 ± 0.8	<b>0.02</b>	62.3 ± 6.9	54.8 ± 1.7	<b>0.01</b>
Calcio total, mg/día	626.9 ± 203.7	710.1 ± 129.8	0.96	617.9 ± 264.7	739.6 ± 157.8	0.89
Calcio origen animal, mg/día	270.8 ± 169.5	619.2 ± 365.7	0.09	137.1 ± 136.5	267.2 ± 91.9	0.86
Calcio origen vegetal, mg/día	192.6 ± 111.5	186.3 ± 48.6	0.06	331.4 ± 201.8	221.6 ± 153.9	0.09
Fósforo, mg/día	401.4 ± 236.8	810.3 ± 222	<b>0.00</b>	666.4 ± 319.9	795.9 ± 46.7	0.59
Potasio, mg/día	1561.3 ± 557.6	931.4 ± 50.1	0.07	1644.6 ± 432.6	923 ± 63.9	<b>0.01</b>
Vitamina D, UI	174.6 ± 100.8	95.5 ± 119.7	0.49	157.3 ± 84.9	121.7 ± 92.1	0.76

Datos expresados en media ± DE; Diferencia significativa en prueba T para muestras relacionadas (P<0.05)

### Composición Corporal

La valoración de la composición corporal se realizó mediante indicadores antropométricos que fueron medición de pániculos adiposos, diámetros y por absorciometría dual de rayos X. La comparación por sexo se observa en la tabla 6.4, en la cual existe diferencia significativa en grasa corporal (Mujeres: 37.4%  $\pm$  9.7 vs Hombres: 23.4%  $\pm$  6.2;  $p=0.00$ ) así como el pliegue cutáneo tricipital (PCT) (Mujeres: 21.8 mm  $\pm$  7.6 vs Hombres: 15 mm  $\pm$  6.9;  $p=0.05$ ). En cuanto a los parámetros de peso, IMC y CMB, no se encontraron diferencias significativas. Akbulut et al. (2013) reportaron una media de peso (72.4  $\pm$  16.54 kg) por arriba de lo encontrado en este estudio sin embargo en cuanto a porcentaje de grasa resulta similar (29.4  $\pm$  7.80%), a pesar de ello la comparación no resultaría específica debido al método de obtención de ese parámetro, pues en su estudio se utilizó bioimpedancia eléctrica. Pese a lo anterior, la variación en peso corporal podría deberse a que la media de edad era mayor, así como a la región geográfica en donde se realizó dicho estudio.

Las mediciones antropométricas realizadas por Uribarri et al. (1998) muestran una media de CMB de 31.2  $\pm$  4.9 cm a 31.0  $\pm$  4.6 cm entre un periodo de 6 meses, ligeramente por arriba de lo encontrado en este estudio mientras que de PCT la media conseguida es de 13.8  $\pm$  5 a 13.1  $\pm$  6 mm, ubicándose por debajo de la población estudiada (18.4  $\pm$  7.9 mm), que también puede explicarse por un promedio de edad mayor (55.4  $\pm$  15 años) pues a más edad tiende a existir una proporción diferente entre grasa corporal y masa muscular.

**Tabla 6.4.** Comparación de la composición corporal por sexo

<b>Parámetro</b>	<b>Total n=20</b>	<b>Mujeres n=10</b>	<b>Hombres n=10</b>	<b>p</b>
<b>Peso, kg</b>	63.8 $\pm$ 13.2	59.8 $\pm$ 14.2	67.9 $\pm$ 11.4	0.17
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	25.5 $\pm$ 4.5	26.1 $\pm$ 5.1	24.8 $\pm$ 4.0	0.53
<b>Grasa Corporal, %</b>	31.2 $\pm$ 10.8	37.4 $\pm$ 9.7	23.4 $\pm$ 6.2	<b>0.00</b>

<b>CMB, cm</b>	28.8 ± 4.2	28.5 ± 5.0	29.2 ± 3.5	0.70
<b>PCT, mm</b>	18.4 ± 7.9	21.8 ± 7.6	15.0 ± 6.9	<b>0.05</b>

Datos expresados en media ± DE; Diferencia significativa en prueba T para muestras relacionadas (P<0.05)

La proporción de cada variable por sexo se muestra en la tabla 6.5, se reporta de acuerdo a IMC una normalidad del 50% tanto en hombres como en mujeres, y porcentajes similares entre ambos sexos en cuanto a sobrepeso y obesidad grado I, así como un 5% existente de mujeres con obesidad grado II. Sin embargo, al medir la grasa corporal mediante absorciometría dual de rayos X y compararla con el punto de corte de Kim et al. (2009) se encuentra un mayor porcentaje de personas con obesidad (70% de mujeres y 40% de hombres).

**Tabla 6.5.** Porcentajes de los parámetros antropométricos

<b>Parámetro</b>		<b>Total</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>
		<b>n=18</b>	<b>n=10</b>	<b>n=8</b>
		<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	Normal	50	50	50
	Sobrepeso	25	20	30
	Obesidad I	20	20	20
	Obesidad II	5	10	0
<b>Grasa Corporal, %</b>	Sin obesidad	35	30	40
	Con obesidad	55	70	40
<b>CMB, cm</b>	Menor P10	30	20	40
	Entre P10 y P90	60	70	50
	Mayor a P90	10	10	10
<b>PCT, mm</b>	Menor P10	5	10	0
	Entre P10 y P90	85	80	90
	Mayor a P90	10	10	10

× Puntos de corte grasa corporal, Kim et al. (2009) Hombres: 20.2% Mujeres 30.7%

† Punto de corte CMB y PCT, Frisancho (1990)

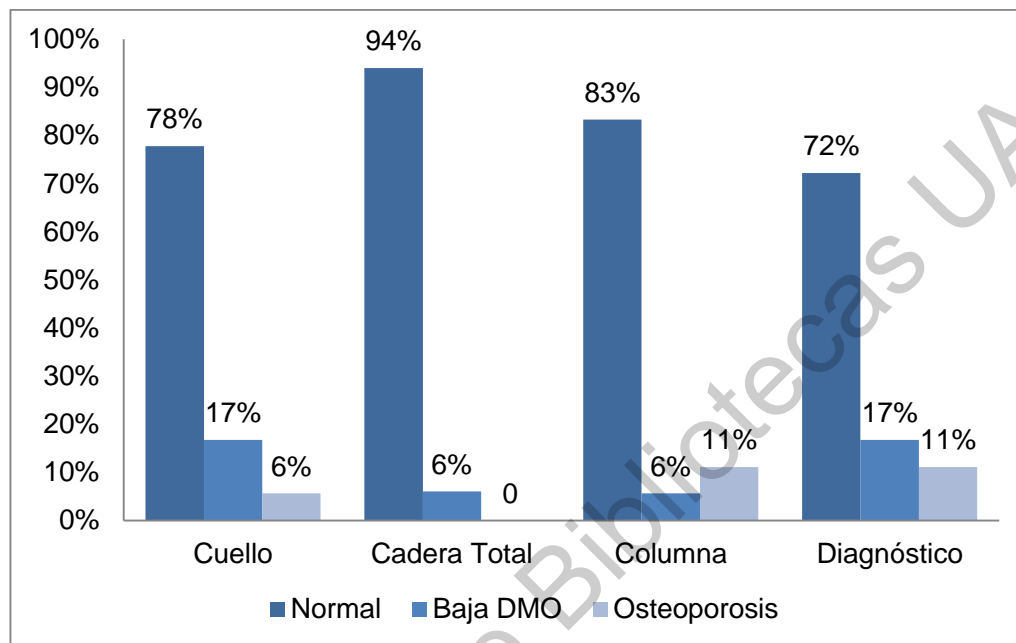
En cuanto a las mediciones de panículos adiposos y circunferencias, la circunferencia media de brazo (CMB) reporta un 70% de normalidad en mujeres mientras que un 50% para hombres, ubicando a un 40% por debajo de la normalidad. Por otro lado el pliegue cutáneo tricóipital (PCT) ubicó a la mayoría (80% de mujeres y 90% de hombres) en la normalidad. Lo anterior resulta parecido a lo encontrado en otros estudios, pues Ribeiro et al. (2012) encontraron de un 28.6 a 41.7 % de población por debajo del P10 en CMB, sin embargo, resultan contrarios en cuanto a PCT pues reportaron una existencia de entre 16.7 y 42.9 de déficit (<P10), mientras que en nuestra población general sólo existe un 5% de deficiencia, lo que puede ser debido a la media de edad, pues en nuestra población la media es de  $30.00 \pm 10.22$  y la reportada en este estudio es de  $54.97 \pm 17.06$  años, así como a que un 24.3% refirió nefropatía diabética como etiología de la ERC y en este estudio se incluyó como criterio de exclusión.

### Densidad Mineral Ósea

En la Figura 1 se muestra la valoración de la densidad mineral ósea (DMO). De acuerdo a las tres regiones evaluadas, la región de cuello de fémur fue donde existió mayor DMO baja (17.6 %) y osteoporosis (6 %), por lo tanto, esta es la zona en donde hay mayor riesgo de fracturas en estos pacientes al encontrar mayor porcentaje de disminución en DMO. Pues se ha reportado que cuando la TFG se encuentra por debajo de 65 ml/minuto incrementa hasta 1.5 veces el riesgo de fractura de cadera, columna y muñeca. En cuanto al diagnóstico global de osteoporosis, un 17% de la población presentó baja DMO y un 11% osteoporosis, mientras que un 72% de la población tuvo una DMO normal. Lo anterior pudo ser debido a la media de edad de los pacientes ( $30 \pm 10.2$  años), ya que se ha encontrado en estudios con pacientes en diálisis peritoneal hasta un 16% de osteoporosis y un 45.8% con baja DMO, sin embargo, la edad promedio reportada



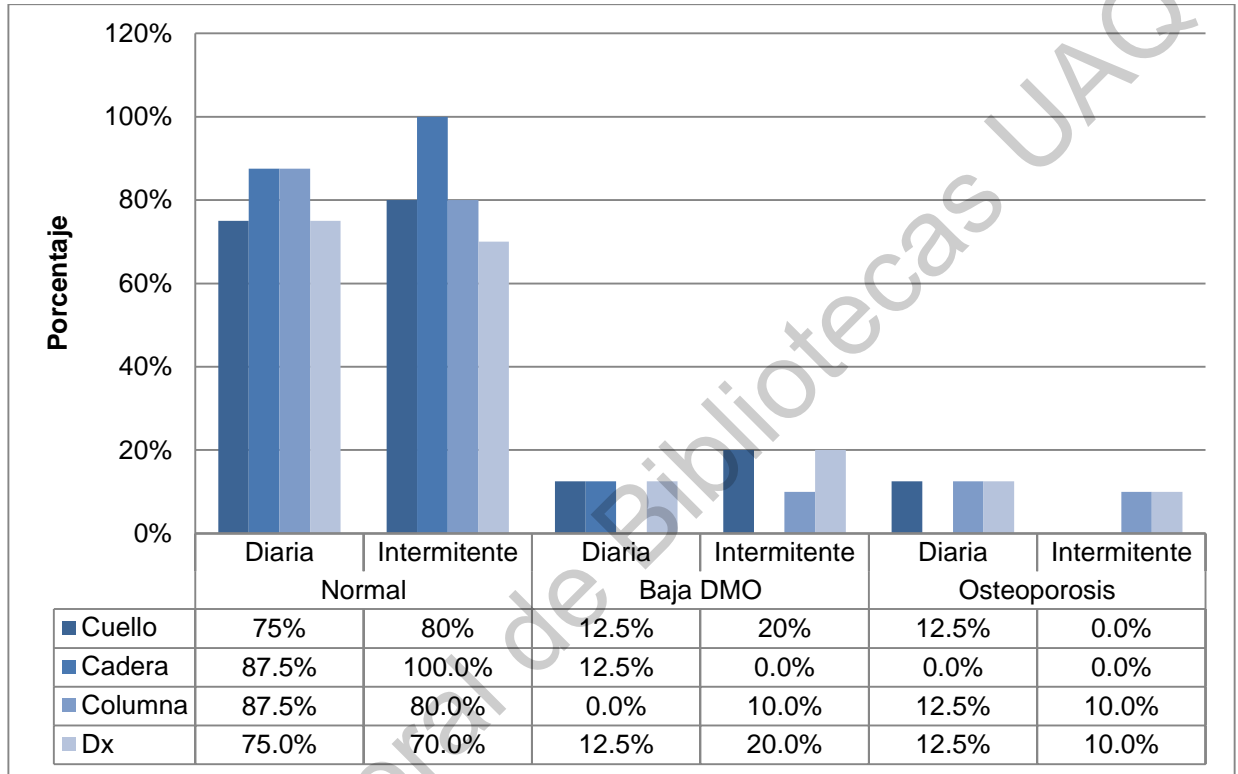
por Yu-Li et al. (2016) fue de  $51.6 \pm 12.6$  años ubicada por arriba de la media de edad aquí reportada (West y Jamal, 2014).



**Figura 6.1.** Diagnóstico de osteoporosis por región de acuerdo a la densidad mineral ósea.

El análisis de la DMO por grupos de tratamiento (Figura 6.2) mostró que existe un 75% de DMO normal en el grupo de dosis diaria mientras que hay un menor porcentaje en el grupo de dosis intermitente (70%). De acuerdo al diagnóstico de baja DMO, existe un 12.5% el grupo de dosis diaria, siendo la región de columna la única afectada, mientras que en el grupo de dosis intermitente se presentó en un 20%, encontrándose en las regiones de cuello femoral y columna afectadas, con mayor porcentaje en la región de cuello femoral (20%). Estos resultados son similares a lo reportado por Nybo et al. (2013) quienes realizaron un estudio sobre la densidad mineral ósea en pacientes con diálisis peritoneal (28 pacientes) y hemodiálisis (146 pacientes), y encontraron que los pacientes en diálisis peritoneal tenían menor DMO en la región de cuello de fémur. En cuanto al diagnóstico de osteoporosis, definida como disminución de  $< -2.5$  DE (de acuerdo a puntaje T o Z,

dependiendo la edad) en cualquiera de las tres regiones, se encontró un 10% en el grupo de dosis intermitente mientras que en el grupo de dosis diaria existe un porcentaje ligeramente más alto (12.5%) en este diagnóstico.



**Figura 6.2.** Diagnóstico de osteoporosis por región de acuerdo a la densidad mineral ósea en los grupos de tratamiento.

La correlación entre la DMO de las tres regiones evaluadas y los niveles séricos de calcio, fósforo, PTH y calcidiol (Tabla 6.6) mostró que no existe relación entre ambos, es decir que el grado de hiperparatiroidismo secundario no tiene afección sobre la densidad ósea. Similar a lo encontrado por Lin et al. (2016) en 48 pacientes con diálisis peritoneal, en donde se correlacionó la DMO lumbar (columna) con parámetros bioquímicos, tales como creatinina, calcio total, fósforo, PTH y producto calcio-fósforo, en los cuales únicamente encontró una correlación significativa con el fósforo ( $r=0.289$ ;  $p=0.04$ ).

**Tabla 6.6.** Correlación entre DMO y parámetros bioquímicos

	DMO cuello fémur <b>g/cm<sup>2</sup></b>	p	DMO cadera  <b>g/cm<sup>2</sup></b>	p	DMO columna  <b>g/cm<sup>2</sup></b>	p
Calcio sérico inicial, <b>mg/dl</b>	0.13	0.62	-0.34	0.18	-0.31	0.23
Fósforo sérico inicial, <b>mg/dl</b>	-0.26	0.31	-0.09	0.71	0.04	0.88
PTH sérica inicial, <b>pg/dl</b>	-0.003	0.99	0.01	0.97	-0.27	0.30
Calcidiol sérico inicial, <b>ng/dl</b>	0.17	0.50	0.11	0.66	0.07	0.66

Correlación significativa  $p < 0.05$

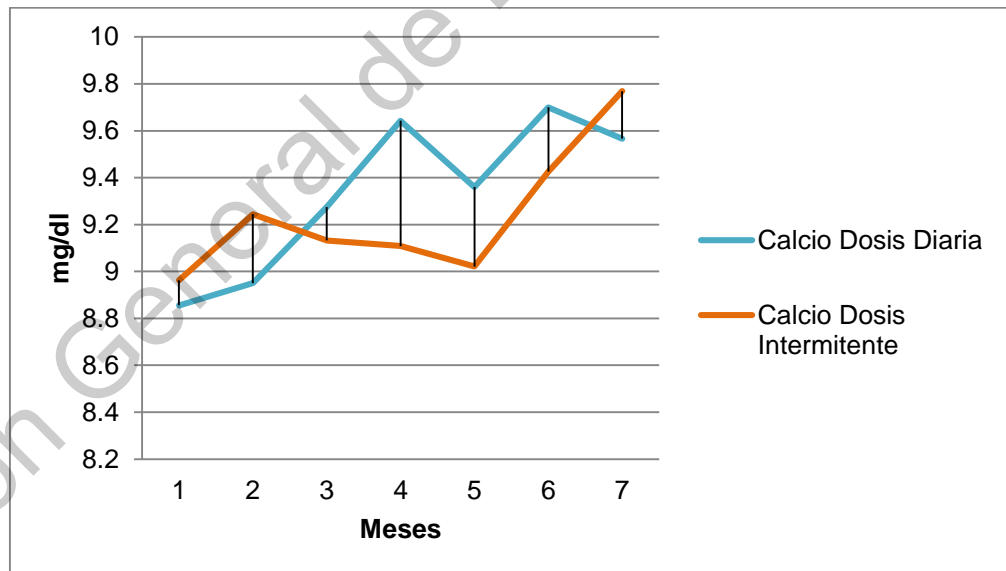
#### Evaluación del efecto del tratamiento experimental

Los niveles séricos de calcio, fósforo, PTH y calcidiol mostraron al inicio de la intervención alteraciones pues se mostraban rangos tanto bajos como elevados característicos de la EMO. El análisis mensual del comportamiento del calcio (Tabla 6.7; Figura 6.3) no mostró cambios significativos entre un grupo y otro, se observa que al tercer mes de la intervención existe hipercalcemia en el grupo de dosis diaria mientras que la dosis intermitente se encontró en normalidad, pese a ello conforme progresa el tratamiento la dosis intermitente incrementa los valores y al final de la intervención existe tendencia a la hipercalcemia en los dos grupos, no obstante en el grupo de dosis intermitente (DI:  $9.8 \pm 0.5$  vs DD:  $9.6 \pm 0.2$ ;  $p=0.43$ ) es mayor este valor. Es importante mantener el calcio en rangos de normalidad, pues como se ha mencionado un aumento de este conlleva a mayor riesgo de formación de calcificaciones vasculares y riesgo cardiovascular elevado. Martin et al. (1992) reportan un comportamiento en calcio y fósforo similar, en dosis de pulsos de  $5 \mu\text{g}$  de calcitriol dos veces por semana, aunque resulta una dosis por arriba de lo administrado en este estudio.

**Tabla 6.7.** Comportamiento mensual del calcio sérico.

Mes	Dosis Diaria (n=8) mg/dl	Dosis Intermitente (n=8) mg/dl	p
Inicial	8.7 ± 1.0	9.0 ± 0.6	0.55
1º	8.9 ± 0.7	9.2 ± 0.5	0.50
2º	9.1 ± 0.6	9.0 ± 0.6	0.81
3º	9.7 ± 1.3	8.8 ± 0.8	0.15
4º	9.3 ± 0.3	8.9 ± 1.0	0.36
5º	9.5 ± 0.3	9.2 ± 1.0	0.53
Final	9.6 ± 0.2	9.8 ± 0.5	0.43

Datos expresados en media ± DE; Diferencia significativa en ANOVA (p<0.05)



**Figura 6.3.** Comportamiento mensual de calcio sérico.

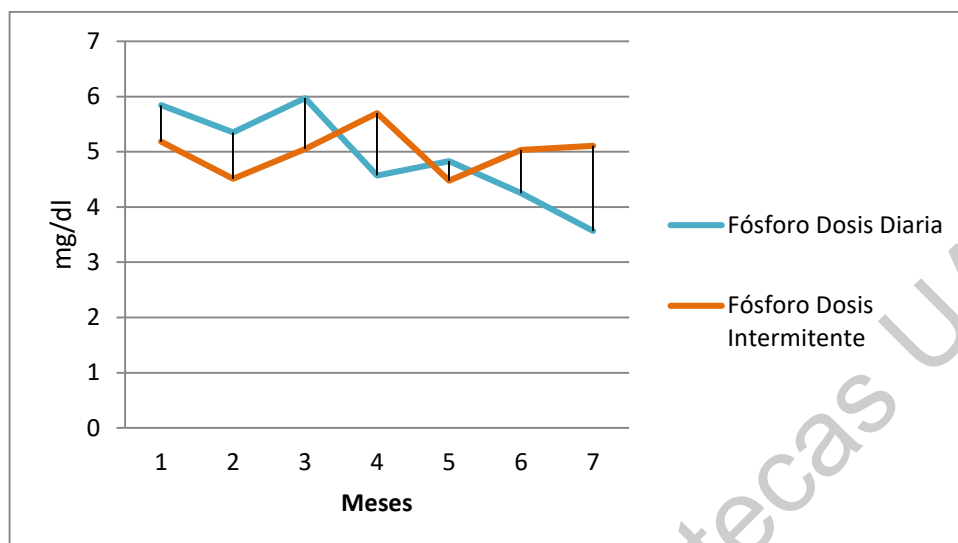
El fósforo es otro parámetro monitoreado mensualmente (Tabla 6.8; Figura 6.4), al inicio de la intervención ambos grupos presentaban hiperfosfatemia, sin embargo al tercer mes de la intervención se observó una disminución significativa

en el grupo de la dosis diaria con respecto a la intermitente ( $4.1 \pm 1.7$  vs  $5.7 \pm 1.6$ ;  $p=0.03$ ) manifestando valores normales manteniéndose al final de la intervención donde se observó disminución significativa ( $p=0.03$ ) de los valores de fósforo en la dosis diaria. De acuerdo a lo conseguido en estudios similares, el fósforo no muestra reducción significativa, por el contrario algunos estudios como el de Gadallah et al. (2000) reportan un aumento de fósforo con pulsos de 3-6  $\mu\text{g}$  semanalmente, mientras que otros lo monitorearon estable (Martin et al., 1992; Moe et al., 1998)

**Tabla 6.8.** Comportamiento mensual de fósforo sérico.

<b>Mes</b>	<b>Dosis Diaria (n=8) mg/dl</b>	<b>Dosis Intermitente (n=8) mg/dl</b>	<b>p</b>
<b>Inicial</b>	$5.6 \pm 1.2$	$5.4 \pm 1.2$	0.72
<b>1º</b>	$5.0 \pm 1.6$	$4.8 \pm 0.8$	0.81
<b>2º</b>	$5.3 \pm 2.8$	$5.2 \pm 1.1$	0.95
<b>3º</b>	$4.1 \pm 1.0$	$5.7 \pm 1.6$	<b>0.03</b>
<b>4º</b>	$4.5 \pm 1.7$	$4.5 \pm 1.0$	0.98
<b>5º</b>	$3.8 \pm 1.3$	$5.4 \pm 1.4$	0.08
<b>Final</b>	$3.2 \pm 1.1$	$5.2 \pm 1.3$	<b>0.03</b>

Datos expresados en media  $\pm$  DE; Diferencia significativa en ANOVA ( $p<0.05$ )



**Figura 6.4.** Comportamiento mensual del fósforo sérico

Del análisis de calcio y fósforo mensual, se realizó la comparación del producto calcio-fósforo que resulta un indicador importante para la prevención de calcificaciones vasculares y que algunas veces resulta alterado por el tratamiento con calcitriol. Los valores iniciales mostrados (Tabla 6.9) son similares, sin embargo, al tercer mes hay una reducción en el grupo de dosis diaria ( $39.9 \pm 11.3$  vs  $51.1 \pm 16.3$ ;  $p=0.12$ ), y al final se encuentra una diferencia significativa ( $p=0.02$ ) entre un grupo y otro (DD:  $31.1 \pm 10.2$  vs DI:  $51.7 \pm 12.3$ ) resultando ser sustancial pues es común en el tratamiento con calcitriol la elevación de este.

**Tabla 6.9.** Comportamiento mensual del producto calcio-fósforo.

Mes	Dosis Diaria (n=8)	Dosis Intermitente (n=8)	P
Inicial	$49.4 \pm 10.6$	$49.3 \pm 11.2$	0.99
1º	$45.2 \pm 16.7$	$44.7 \pm 8.3$	0.93
2º	$49.3 \pm 27.9$	$48.3 \pm 12.6$	0.93
3º	$39.9 \pm 11.3$	$51.1 \pm 16.3$	0.12
4º	$42.1 \pm 16.0$	$40.8 \pm 12.7$	0.87
5º	$36.6 \pm 14.2$	$49.8 \pm 11.6$	0.12

Final	31.1 ± 10.2	51.7 ± 12.3	<b>0.02*</b>
-------	-------------	-------------	--------------

Datos expresados en media ± DE; Diferencia significativa en ANOVA (p<0.05)

Posteriormente a lo analizado mensualmente, se expresó el cambio de los cuatro parámetros estudiados al inicio y final de la intervención (Tabla 6.10). Los niveles de calcio al inicio eran similares y no mostraban diferencias significativas entre grupos, posteriormente a la intervención con el tratamiento de calcitriol se observó que existe un incremento en los niveles de calcio en ambos grupos, en el grupo de dosis diaria existió un aumento no significativo de 8.7 mg/dl ± 1.0 a 9.6 mg/dl ± 0.2 (p=0.18), mientras que en el grupo de dosis intermitente el aumento de 9.0 mg/dl ± 0.6 a 9.8 mg/dl ± 0.5, fue significativo (p=0.01), no obstante, no se llegó a presentar hipercalcemia. Los resultados fueron similares a lo encontrado por Jamaluddin et al. (2013) en pacientes con diálisis peritoneal a los cuales se suplementó calcitriol en comparación con paricalcitol, encontrando un aumento significativo en ambos grupos, con un pico máximo de 12.6 mg/dl de calcio con calcitriol, ubicado en rangos de hipercalcemia, siendo mayor que lo encontrado en este estudio (dosis diaria 9.6 ± 0.2 mg/dl y dosis intermitente 9.8 ± 0.5 mg/dl).

El cambio en fósforo de acuerdo a los valores iniciales no resultó estadísticamente significativo. A partir de la suplementación, en la dosis diaria existió una disminución clínica importante, de 5.6 mg/dl ± 1.2 disminuyó a 3.2 mg/dl ± 1.12 (p=0.18), con lo que se lograron alcanzar rangos de normalidad, en cuanto a la dosis intermitente se observó que las medias de cambio no son significativas (p=0.31), tanto clínicamente como estadísticamente, pues se mantienen los rangos de hiperfosfatemia. Similar a lo encontrado por Moe et al. (1998) pues con la dosis de pulso de calcitriol (3 µg dos veces por semana) los valores de fósforo se mantuvieron elevados (5.3 mg/dl ± 1.4 a 5.2 mg/dl ± 1.8 mg/dl).

Los niveles elevados iniciales de parathormona indicaban la presencia de hiperparatiroidismo secundario. La intervención de las dos modalidades de

tratamiento se mostró efectiva, pues se logró disminuir significativamente ( $p < 0.05$ ) en ambos grupos, la disminución en el grupo de dosis diaria es de  $786.3 \text{ pg/dl} \pm 503.5$  a  $476.1 \text{ mg/dl} \pm 329.3 \text{ pg/dl}$  ( $p = 0.02$ ), mientras que en la dosis intermitente fue de  $784.7 \text{ mg/dl} \pm 518.3$  a  $472.4 \text{ mg/dl} \pm 294 \text{ pg/dl}$  ( $p = 0.02$ ). Estos resultados concuerdan con la suplementación de Jamaluddin et al 2013, pues la intervención con calcitriol logró reducir hasta un 64% el hiperparatiroidismo secundario. Otro estudio ejecutado similar, en que se suplementó calcitriol (30 pacientes) y paricalcitol (36 pacientes), en hemodiálisis y diálisis peritoneal, encontró una reducción a las 24 semanas de 41.9% de PTH en el grupo de calcitriol (Ong et al., 2013). El estudio de Moe et al. (1998) que resulta ser el más parecido en cuanto a la frecuencia en la administración de calcitriol reportó una eficacia similar en la supresión de PTH con ambas dosis (Dosis diaria:  $0.75 \mu\text{g/día}$  y Dosis de pulso:  $3 \mu\text{g}$  dos veces por semana).

En cuanto a los niveles de calcidiol, se encontró un resultado desfavorable, pues al inicio de la intervención los niveles se encontraban en rangos de deficiencia, los cuales no lograron ser modificados. La disminución en el grupo de dosis intermitente es menor ( $15.2 \text{ ng/dl} \pm 4.8$  a  $14.9 \text{ ng/dl} \pm 3.5$ ;  $p = 0.54$ ) en comparación con la dosis diaria ( $16.9 \text{ ng/dl} \pm 9.7$  a  $13.6 \text{ ng/dl} \pm 2.5$ ;  $p = 0.18$ ). Estudios realizados en población pre-diálisis muestran que los esteroides activos de vitamina D, como el calcitriol, no tienen efecto en la elevación de concentraciones de calcidiol sérico; Kendrick et al. (2017) reportan una disminución de calcidiol de  $21.7 \text{ ng/dl} \pm 7.7$  a  $21.2 \text{ ng/dl} \pm 7.5$  tras la suplementación diaria por 6 meses de  $0.25 \mu\text{g}$  de calcitriol, mientras que la administración de colecalciferol, o vitamina D nativa, mostró un aumento significativo ( $p < 0.001$ ) de  $23 \text{ ng/dl} \pm 7.6$  a  $34.8 \text{ ng/dl} \pm 9.3$ .



**Tabla 6.10.** Comparación de la suplementación de calcitriol por grupo en valores iniciales y finales de los marcadores de estudio.

	Dosis Diaria n=8		P	Dosis Intermitente n=8		p
	Inicial	Final		Inicial	Final	
<b>Calcio, mg/dl</b>	8.7 ± 1.0	9.6 ± 0.2	0.18	9.0 ± 0.6	9.8 ± 0.5	<b>0.01</b>
<b>Fósforo, mg/dl</b>	5.6 ± 1.2	3.2 ± 1.1	0.18	5.4 ± 1.2	5.2 ± 1.3	0.31
<b>PTH, pg/dl</b>	786.3 ± 503.5	476.1 ± 329.3	<b>0.02</b>	784.7 ± 518.3	472.4 ± 294	<b>0.02</b>
<b>Calcidiol, ng/dl</b>	16.9 ± 9.7	13.6 ± 2.5	0.18	15.2 ± 4.8	14.9 ± 3.5	0.54

Datos expresados en media ± DE; Diferencia significativa en Prueba T pareada (P<0.05)

En párrafos anteriores se han mencionado los cambios en los valores séricos de los parámetros estudiados, no obstante, es necesario contrastar tal cambio entre ambos grupos de estudio, es por eso que en la Tabla 6.11 se analizó la comparación de la suplementación de calcitriol, en donde se calculó un valor de cambio entre el valor final y el valor inicial, por lo que el cambio se observa más fácilmente. El cambio en calcio sérico es mayor en el grupo de dosis diaria en comparación con la dosis intermitente (0.8 mg/dl ± 0.9 vs 0.6 mg/dl ± 0.5; p=0.67) aunque dicho grupo al final mostrara predisposición a la hipercalcemia esto debido a que los valores iniciales eran más elevados.

El cambio en fósforo sérico mostró una disminución mayor en el grupo de dosis diaria a diferencia del grupo de dosis intermitente (-2.1 mg/dl ± 0.8 vs -0.2 mg/dl ± 1.6; p=0.07), sin embargo, no se encuentra significancia estadística, aunque clínicamente tenga mejor efecto la dosis diaria en alcanzar rangos de normalidad.

La parathormona tuvo un comportamiento similar con las dos dosis empleadas, los valores son análogos tanto al inicio como posterior a la intervención. Su disminución, aunque resulta significativa con respecto al valor inicial de cada grupo, es similar al cotejar los grupos (DD: -258.7 pg/dl ± 189.4 vs DI: -208.4 pg/dl

$\pm 188.7$ ;  $p=0.95$ ), por lo que no existe evidencia de mejoría de una dosis sobre la otra en este parámetro.

**Tabla 6.11.** Comparación de Suplementación de Calcitriol por Grupos

Parámetro	Dosis Diaria (n=10)	Dosis Intermitente (n=10)	p
<b>Calcio Inicial, mg/dl</b>	8.7 $\pm$ 1.0	9.0 $\pm$ 0.6	
<b>Calcio Final, mg/dl</b>	9.6 $\pm$ 0.2	9.8 $\pm$ 0.5	
<b>Cambio, mg/dl</b>	0.8 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 0.5	0.67
<b>Fósforo Inicial, mg/dl</b>	5.6 $\pm$ 1.2	5.4 $\pm$ 1.2	
<b>Fósforo Final, mg/dl</b>	3.2 $\pm$ 1.1	5.2 $\pm$ 1.3	
<b>Cambio, mg/dl</b>	-1.7 $\pm$ 1.9	-0.6 $\pm$ 1.4	0.07
<b>PTH Inicial, pg/dl</b>	786.3 $\pm$ 503.5	784.7 $\pm$ 518.3	
<b>PTH Final, pg/dl</b>	476.1 $\pm$ 329.3	472.4 $\pm$ 294.0	
<b>Cambio, pg/dl</b>	-208.4 $\pm$ 188.7	-258.7 $\pm$ 189.4	0.95
<b>Calcidiol Inicia, ng/dl</b>	16.9 $\pm$ 9.7	15.2 $\pm$ 4.8	
<b>Calcidiol Final, ng/dl</b>	13.6 $\pm$ 2.5	14.9 $\pm$ 3.5	
<b>Cambio, ng/dl</b>	-1.4 $\pm$ 1.6	-1.1 $\pm$ 3.8	0.14

Datos expresados en media  $\pm$  DE; Diferencia significativa en ANOVA ( $P < 0.05$ )

De la comparación anterior se realizó una subdivisión para evaluar el comportamiento de ambas dosis según el sexo de los participantes (Tabla 6.12). El cambio en calcio presenta un valor mayor en las mujeres de ambos grupos (DD: 0.9 mg/dl  $\pm$  1 vs DI: 0.8 mg/dl  $\pm$  0.4), mientras que los hombres mostraron un valor menor que podría generar menos hipercalcemia (DD: 0.2 mg/dl  $\pm$  0.2 vs DI: 0.4 mg/dl  $\pm$  0.2). Por otro lado, el fósforo tuvo valores distintos, mientras que en grupo

diario hay una reducción en ambos sexos favoreciendo al sexo femenino ( $-2.7 \text{ mg/dl} \pm 0.5$  vs  $-0.7 \text{ mg/dl} \pm 0.4$ ;  $p=0.02$ ) la dosis intermitente muestra un aumento en este mineral en las mujeres y disminución en hombres ( $0.5 \text{ mg/dl} \pm 2.4$  vs  $-0.8 \text{ mg/dl} \pm 1.7$ ;  $p= 0.01$ ).

En parathormona existió un valor de cambio mayor en mujeres que en hombres, en ambas dosis, aunque éste es aún mayor en la dosis intermitente (DD:  $-296.4 \text{ pg/dl} \pm 280.4$  vs DI:  $-327.8 \text{ pg/dl} \pm 229.1$ ) sin resultar significativo.

Como se mencionó anteriormente, los valores de calcidiol resultaron en una reducción, por lo que se siguieron considerando en rangos de deficiencia. Pese a lo anterior se observa que el calcidiol se comportó de manera distinta en ambos sexos y con las diferentes dosis. De acuerdo a los resultados, las mujeres de la dosis intermitente tuvieron la disminución más grande ( $-2.3 \text{ ng/dl} \pm 4.5$ ) con respecto a los demás grupos.

**Tabla 6.12.** Comparación de suplementación con calcitriol por grupos y sexo

Parámetro	Dosis Diaria		p	Dosis Intermitente		p
	Mujeres n=4	Hombres n=2		Mujeres n=4	Hombres n=4	
Calcio inicial	$8.8 \pm 0.7$	$8.8 \pm 1.3$		$8.9 \pm 0.8$	$9.1 \pm 0.3$	
Calcio final	$9.7 \pm 0.2$	$9.7 \pm 0.4$		$9.8 \pm 0.6$	$9.6 \pm 0.6$	
<i>Cambio</i>	$0.9 \pm 1.0$	$0.2 \pm 0.2$	0.71	$0.8 \pm 0.4$	$0.4 \pm 0.2$	0.82
Fósforo inicial	$5.1 \pm 0.7$	$6.6 \pm 0.6$		$5.2 \pm 1.3$	$5.2 \pm 1.3$	
Fósforo final	$2.7 \pm 0.2$	$5.7 \pm 0.7$		$5.9 \pm 1.4$	$4.2 \pm 0.4$	
<i>Cambio</i>	$-2.7 \pm 0.5$	$-0.7 \pm 0.4$	0.02	$0.5 \pm 2.4$	$-0.8 \pm 1.7$	0.01
PTH inicial	$1025.8 \pm 669.9$	$611.7 \pm 247$		$1067.4 \pm 521.5$	$410.1 \pm 228$	
PTH final	$523 \pm 376.8$	$441 \pm 344$		$659.6 \pm 308.9$	$285.2 \pm 124.3$	
<i>Cambio</i>	$-296.4 \pm 280.4$	$-142.4 \pm 72.5$	0.32	$-327.8 \pm 229.1$	$-233.9 \pm 329.3$	0.43
Calcidiol inicial	$12.1 \pm 3.2$	$20.4 \pm 12.1$		$15.5 \pm 5.9$	$15.3 \pm 3.8$	
Calcidiol final	$12.8 \pm 2.4$	$16.0$		$14.4 \pm 4$	$17.3 \pm 1.8$	

<i>Cambio</i>	1.2 ± 1.9	1.0	0.79	-2.3 ± 4.5	-2.2 ± 4.5	0.45
---------------	-----------	-----	------	------------	------------	------

Datos expresados en media ± DE; Diferencia significativa en ANOVA (p<0.05)

La suplementación con vitamina D ha sido ampliamente utilizada en pacientes con enfermedad renal crónica, siendo el calcitriol una de las formas de esta vitamina recomendada en las guías KDIGO para el tratamiento de la EMO.

En este estudio, la suplementación con calcitriol mostró una mejora del hiperparatiroidismo secundario al reducir los valores de parathormona de forma similar en ambos grupos y acercándose a los valores recomendados por la guías KDIGO (130-520 pg/dl), similar a otros estudios en los cuales se suplementó calcitriol, como Kendrick et al. (2017) quien realizó una comparación entre suplementación con colecalciferol (2000 UI) y calcitriol (0.25 µg) diariamente por 6 meses en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4, en donde encontró que el calcitriol disminuye los niveles de parathormona de manera significativa a comparación del colecalciferol quien mostró mejor efecto en la elevación de los niveles séricos de calcidiol.

En el estudio de Moe et al. (1998), que resulta ser el más parecido al aquí presentado, emplearon calcitriol en dosis diaria y dosis intermitente o de pulso con el que encontraron un porcentaje de disminución semanal de PTH similar entre ambas dosis así como un tiempo en semanas (Diario: 12.2 ± 7 semanas vs Pulso: 14.2 ± 6.8 semanas) parecido para alcanzar la meta de 100 pg/dl. Sin embargo, durante el periodo de estudio existieron cinco episodios de hipercalcemia (definido como >2.9 mmol/l o 11.62 mg/dl) los cuales en este estudio no se presentaron, lo que puede ser debido a que las dosis empleadas en su estudio son hasta tres veces más elevadas a las empleadas en este estudio, además la hipercalcemia e hiperfosfatemia son una complicación que puede generar la terapia con calcitriol.

Algunos estudios en los que se ha empleado la terapia de pulso como el de Martin et al. (1992) reporta una disminución en PTH sin verse modificados los demás parámetros de la EMO, lo que concuerda con este estudio pues la dosis

intermitente únicamente mostró diferencia significativa en el parámetro de PTH. Otros estudios con dosis de pulso oral manifiestan una disminución de PTH entre los primeros 3 a 6 meses tras la suplementación con un posterior aumento.

Se observó que en general hubo mejoría de los parámetros de la EMO, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre un grupo y otro, por lo que es importante tomar en cuenta los factores asociados a estos resultados, como el tamaño de la muestra, el tipo y la dosis de vitamina D suplementada, así como el tiempo del periodo de estudio.

A pesar de lo anterior, se encontró que tanto la dosis diaria como la dosis intermitente tienen el mismo efecto sobre la reducción en la PTH con lo cual mejora el pronóstico del hiperparatiroidismo secundario, sin embargo, asociado a este, la dosis diaria también resulta muy útil en la disminución de fósforo. No obstante, es importante controlar los aspectos alrededor del aumento de fósforo como la ingestión de éste, aunque al inicio de la intervención y posteriormente no se encontró diferencia entre los niveles séricos y las dosis ingeridas, puede ser que las oscilaciones en el consumo en el intermedio del periodo de estudio hayan generado esta disminución.

La vitamina D sérica o calcidiol es uno de los parámetros más importantes para el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario por lo que la suplementación resulta ser un pilar importante en el tratamiento, pese a esto no se observaron cambios significativos tras la suplementación lo que puede ser por el tipo de vitamina empleada, pues los esteroides activos de vitamina D como el calcitriol, tienen un efecto más específico sobre la glándula paratiroides, por lo que para poder observar cambio en los valores séricos sea más útil una forma de vitamina D nativa o nutrimental.

Es importante continuar con más estudios sobre la enfermedad mineral ósea en población mexicana con ERC con diferentes compuestos de vitamina D o una combinación de ellos, es importante el periodo de tratamiento, así como el

seguimiento, pues los resultados aquí obtenidos trascienden de una muestra pequeña, por lo que la extrapolación de los resultados no puede ser definitiva.

Dirección General de Bibliotecas UAQ

## LITERATURA CITADA

- Aguilar, M., Barrera, A., Gómez, C., González, G., Méndez, A. y Torres L. 2014. Tratamiento sustitutivo de la función renal. Diálisis y Hemodiálisis en la insuficiencia renal crónica. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
- Akbulut, G., Sanher, N., Inal, S., Acar, N., Öncü, K. y Erten, Y. 2013. Daily dietary energy and macronutrient intake and anthropometric measurements of the peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 35(1):56-61.
- Astudillo, J., Cocío, R. y Ríos, D. 2016. Osteodistrofia Renal y trastorno del metabolismo y la mineralización ósea asociados enfermedad renal crónica: manifestaciones en radiología. *Rev Chil Rad.* 22(1):27-34.
- Bello, A.K., et al. 2017. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kid Int Suppl.* 7:122-129.
- Bellorin-Font, E., Ambrosoni, P., Carlini, R., Carvalho, A., Correa-Rotter, R., Cueto-Manzano, A. y Weisinger, J. 2013. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Nefrología*, 1-28.
- Bhan, I., Dobens, D., Tamez, H., Deferio, J., Li, Y. y Warren, H. 2015. Nutritional Vitamin D Supplementation in Dialysis: A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 10: 611–619.
- Bover, J., Egido, J., Fernández-Giráldez, E., Praga, M., Solozábal-Campos, C., Torregrosa, J.V. y Martínez-Castelao, A. 2015. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 35(1):28-41
- Cai, P., Tang, X., Qin, W., Ji, L. y Li, Z. 2016. Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary

- hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 48(4):571-84
- Cannata, J.B., Weruaga, A. y Gómez, C. 1998. Osteodistrofia Renal: diagnóstico y tratamiento. *Nefrología.* 18(6 Suppl):81-91
- Chung-Te, L., Yen-Chung, L., Yi-Chun, L., Chih-Chin, K., Hsi-Hsien, C., Chih-Cheng, H. y Mai-Szu, W. 2017. Roles of Serum Calcium, Phosphorus, PTH and ALP on Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Nationwide, Population-based Longitudinal Study Using TWRDS 2005–2012. *Sci Rep.*7(33):1-9
- Douthat, W.G., Castellano, M., Berenguer, L., Guzmán, M.A., Arteaga, J., Chiurciu, C.R., Massari, P.U., Garay, G., Capra, R. y de La Fuente J.L. 2013. Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina. *Nefrología.* 33(5):657-66.
- Espinosa-Cuevas, Á. 2016. Enfermedad Renal. *Gac Med Mex.* 90-96.
- Flores, J.C., et al. 2009. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Rev Méd Chile.* 137:137-177.
- Frisancho, A.R. 1990. Antropometric standars for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor. The University of Michigan Press: United States of America.
- Fundación Mexicana del Riñón A.C. Enfermedad Renal Crónica [Internet]. México. Fundación Mexicana del Riñón A.C.; 2012 [revisado 2017 dic 13; cita 2018 May 20]. Disponible en: <http://www.fundrenal.org.mx/index.php>
- Gadallah, M.F., Arora, N., Torres, C., Ramdeen, G., Schaeffer-Pautz, A. y Moles, K. Pulse oral versus pulse intraperitoneal calcitriol: a comparison of efficacy in the treatment of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 16:303-307.
- González, E., González, M.L., Ortiz, A. y Ejido, J. 2011. FGF-23 y fósforo: implicaciones en la práctica clínica. *Nefrología Sup Ext.* 2(5):4-11.



- Gutiérrez-Gómez, J. 2008. El proceso de remodelación ósea. *Ortho-tips*. 4(3): 170-176.
- Herra-Sánchez, S.A. y Alvarez-Orellanos, A. 1998. Lesión ósea renal e hiperparatiroidismo secundario. *Rev Costarric Cienc Méd*. 19:3-4
- Hill, K.M. y Spiegel, D.M. 2017. Calcium Balance in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 15:214–221
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. [Internet] México: Instituto Nacional de Salud Pública; [revisado 2016; cita 2017 May 20] 2016;151. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/encuestas/resultados/ENSA NUT.pdf>
- Jamaluddin, E.J., Halim, H.G., Yean, L.C., Cader, R., Mohd, R., Kong, N.C.T. et al. 2014. Oral paricalcitol versus oral calcitriol in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol*. 18(3):507-14
- Jankowska, M., Szupryczynska, N., Debska-Slizien, A., Borek, P., Kaczkan, M., Rutkowski, B. et al. 2016. Dietary intake of vitamins in different options of treatment in chronic kidney disease: is there a deficiency?. *Transplant Proc*. 48: 1427-1430.
- Jean, G., Souberbielle, J.C. y Chazot, C. 2017. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*. 9(328):1-15
- Kalantar-Zadeh, K. y Kovesdy, C.P. 2009. Clinical Outcomes with Active versus Nutritional Vitamin D Compounds in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 4:1529–1539.
- Kandula, P., Dobre, M., Schold, J., Schreiber, M., Mehrotra, R. y Navaneethan, S. 2011. 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*. 6:50–62.

- Kendrick, J., Andrews, E., Zhiying, Y., Moreau, K., Nowak, K.L., Farmer-Bailey, H., Seals, D.R. y Chonchol, M. 2017. Cholecalciferol, Calcitriol, and Vascular Function in CKD: A Randomized, Double-Blind Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 12:1-9
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* :1-59.
- Kim, T.N., Yang, S.J., Yoo, H.J., Lim, K.I., Kang, H.J., Song, W., et al. 2009. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes.* 33: 885-892.
- K/DOQI Nutrition work group. 2000. K/DOQI nutrition in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 35(6):s17-s104.
- Lafita, J., Pineda, J., Fuentes, C. y Martínez, J.P. 2003. Osteoporosis Secundarias. *An Sist Sanit Navar.* 26(3 Suppl):53-62.
- Latarjet, M. y Ruiz, A. 2008. Generalidades concernientes al esqueleto, las articulaciones y los músculos. En: Latarjet, M y Ruiz, A. *Anatomía Humana.* Editorial Panamericana. Argentina.
- Lin, Y., Lai, Y., Wang, C., Kuo, C., Liou, H. y Hsu, B. 2017. Triceps skinfold thickness is associated with lumbar bone mineral density in peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 21(1): 102-107.
- López-Cervantes, M., Rojas-Russell, M.E., Tirado-Gómez, L.L., Durán-Arenas, L., Pacheco-Domínguez, R.L. y Venado-Estrada, A.A. 2009. Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México: *Fac Med UNAM;* 1-19
- López-Ramiro, E., Rubert, M., Mahillo, I. y de la Piedra, C. 2016. Hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 8(2):55-60
- Lorenzo, V., Rodríguez, M., Pérez, R. y Cannata, J.B. 2007. De la osteodistrofia renal a las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociado a la

enfermedad renal crónica: evolución de un concepto. *Nefrología*. 27(5):527-533.

Lorenzo, V. y Torregrosa, V. 2008. Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV y V. *Nefrología*. 3:67-78.

Martin, K.J., Ballal, H.S., Domoto, D.T., Blalock, S. y Weindel, M. 1992. Pulse oral calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: preliminary observations. *Am J Kidney Dis*. 19(6):540-545.

Martin-del-Campo, F., Batis-Ruvalcaba, C., González-Espinoza, L., Rojas-Campos, E., Ángel, J.R., Ruiz, N. et al. 2012. Dietary micronutrient intake in peritoneal dialysis patients: relationship with nutrition and inflammation status. *Perit Dial Int*. 32: 183-191.

Méndez-Durán, A., Méndez-Bueno, J.F., Tapia-Yáñez, T., Muñoz, A. y Aguilar-Sánchez, L. 2010. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl*. 31(1):7-11.

Moe, S.M., Kraus, M.A., Gassensmith, C.M., Fineberg, N.S., Gannon, F.H. y Peacock, M. 1998. Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 13: 1234-1241.

Moe, S. 2006. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.*, 51-62.

Negri, A.L., del Valle, E. y Spivacow, F.R. 2016. Which Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Nutritional or Active Vitamin D? Or Both?. En: Ureña, P.A., Cozzolino, M. y Vervloet, M.G. *Vitamin D in Chronic Kidney Disease*. Springer: Switzerland. p. 493-514

Parikh, C., Gutgarts, V., Eisenberg, E. y Melamed, M. 2015. Vitamin D and clinical outcomes in dialysis. *Seminars in Dialysis*, 604-609.

- Pérez, R. y Segura, M. 2007. Regulación del metabolismo mineral: PTH, calcitonina y vitamina D. En C. Dieguez, & R. Yturriaga, Actualidades en endocrinología. Madrid: McGraw Hill Interamericana.
- Prieto-Pérez, L. y Prieto-Rodríguez, S. 2010. Fisiología de Hueso. En J. A. Fernández-Tresguerras, C. Ariznavarreta Ruíz, V. Cachofeiro, D. Cardinali, E. Escrich Escriche, P. E. Gil-Loyzaga, J. Tamargo Menéndez. Fisiología Humana. McGraw Hill Interamericana., México.
- Ribeiro, S., Lima, M.H., Fortes, A., Cardoso, L.J., Ramos, L. y Barreto, J.M. 2012. Estado nutricional e ingestão alimentar de pacientes em diálise peritoneal contínua com e sem hiperparatireoidismo secundário. J Bras Nefrol. 34(2):170-177.
- Rodríguez, J.M. 2009. Calcificaciones vasculares y arteriosclerosis en el paciente urémico. Med Clin. 132(1 Suppl):43-7.
- Silver, J. y Naveh-Many T. 2013. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 3:1-9
- Suki, W.N. y Moore, L.W. 2016. Phosphorus regulation in chronic kidney disease. Methodist Debakey Cardiovasc J.12:6-9
- Thomas, R., Kanso A. y Sedor JR. 2008. Chronic Kidney Disease and Its Complications. Prim Care. 35:329–vii
- Torregrosa, J.V., Bover, J., Cannata, J., Lorenzo, V., Martínez, I., Rodríguez, M., Arenas, L., González, E., Caravaca, F., Martín-Malo, A., Fernández, E. y Torres, A. 2011. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). Nefrología. 31.(1 Suppl):3-32.
- Trujillo-Cuellar, H., Sierra-Lara, D., y Osorno-Solis, L. 2015. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica. Rev Med. 151-160.

- Uribarri, J., Leibowitz, J. y Dimaano, F. 1998. Caloric intake in a group of peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 32(6): 1019-1022.
- Valdivielso, J.M. 2011. Calcificación vascular: tipos y mecanismos. *Nefrología.* 31(2): 142-147.
- Valencia-Paredes, D. y Arias-González, N.P. 2014. Rol de FGF23 en la enfermedad renal crónica. *Rev Med.* (5)3:151-154.
- Vidal, L. y Riella, M. C. 2001. Nociones de Anatomía y Fisiología Renales. En M. C. Riella, *Nutrición y Riñón.* p3. Panamericana., Uruguay.
- Zierold, C., Martin, K.J. y DeLuca, H.F. 2016. Vitamin D Metabolism in Normal and Chronic Kidney Disease States. En: Ureña, P.A., Cozzolino, M. y Vervloet, M.G. *Vitamin D in Chronic Kidney Disease.* Springer: Switzerland. p. 3-18
- Zand, L. y Kumar, R. 2017. The Use of Vitamin D Metabolites and Analogues in the Treatment of Chronic Kidney Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 46:983-1007.
- Zhang, D., Li, H., Yin, D., Wang, L. y Ma, Y. 2016. Ergocalciferol Versus Calcitriol for Controlling Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder in stage 3 to 5 CKD: a Randomized Controlled Trial. *Eur J Pharmacol.* 1-25.
- Zheng, C., Wu, C., Hung, C., Liao, M., Shyu, J., Hsu, Y., et al. 2018. Cholecalciferol Additively Reduces Serum Parathyroid Hormone Levels in Severe Secondary Hyperparathyroidism Treated with Calcitriol and Cinacalcet among Hemodialysis Patients. *Nutrients.* 10(196):1-13.

## ANEXOS

### Anexo 1. Consentimiento Informado



SECRETARÍA  
DE SALUD SESEQ



#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Santiago de Querétaro, Qro. A \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2017

#### Introducción

Se realizará el proyecto de investigación que lleva por título: **EFFECTO DE LA VITAMINA D EN NIVELES DE CALCIDIOL, CALCIO, FÓSFORO Y PTH EN PACIENTES CON ENFERMEDAD MINERAL Y OSEA EN DIALISIS**. Esta investigación se realiza por parte de la Licenciatura en Nutrición, Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro, campus Juriquilla.

#### Propósito

Esta investigación tiene como objetivo evaluar el impacto del consumo de vitamina D en diferente prescripción médica sobre la disminución de los valores séricos de PTH y a su vez la regulación de los niveles séricos de fósforo, calcio y calcidiol en pacientes con enfermedad mineral y ósea en algún estadio del 3-5 de enfermedad renal crónica.

#### Descripción de procedimientos

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede cambiar de idea y dejar de participar aun cuando ya haya aceptado.

Primeramente tendrá una cita donde se le realizará una entrevista por parte del médico responsable (nefrólogo), donde se le cuestionará sobre datos médicos como: tiempo de padecimiento, consumo de medicamentos, signos y síntomas. De igual manera se hará una evaluación nutricional por parte de un nutriólogo responsable que incluye: hábitos alimentarios, consumo de suplementos y complementos y una evaluación antropométrica: peso, estatura, cintura, cadera y muñeca. Los datos anteriores quedarán guardados en una ficha la cual será custodiada por los investigadores, todo esto totalmente confidencial. Si dentro de los indicadores evaluados se revelan datos que están fuera de los parámetros normales y esto implica un riesgo para su salud, se le informará y orientará en la búsqueda de atención médica especializada y no podrá continuar en el proyecto. Por el contrario, si su estado de salud es estable continuara en este estudio clínico.

Usted será citado para la toma de muestra sanguínea que durara no más de 10 minutos y se analizarán los niveles séricos de hormona paratiroidea, fósforo, calcio y calcidiol en su cuerpo y se eliminará en el drenaje. En esa misma cita realizaremos el estudio de densitometría ósea de cadera y columna lumbar, que consiste en mantenerle acostado e inmóvil, en una plataforma alrededor de 20 minutos para conocer la salud de sus huesos. Se le comunicará el resultado de este estudio a la semana, si tiene densidad mineral ósea baja (osteopenia), continuara en el estudio.

Por otra parte, con la valoración de su estado de nutrición nos apoyaremos para elaborar su plan de alimentación y darle un mejor seguimiento.

Tras analizar sus datos bioquímicos y densidad mineral ósea será incluido al azar en los grupos de estudio, ya sea con dosis de una capsula de calcitriol de 0.25 ug una vez al día lo más tarde posible (grupo experimental I) o con dosis de 4 cápsulas de calcitriol tres veces a la semana también lo más tarde posible (grupo experimental II). Ambos grupos deberán cubrir un total de 1200 mg de calcio al día provenientes de alimentos o suplementos según recomendaciones internacionales. Además, se le prescribirá una dieta individualizada. A cada miembro del grupo experimental I se le otorgaran mensualmente 31 tabletas de calcitriol y tabletas suficientes de citrato de calcio, para los miembros del grupo experimental II se le otorgaran 48 tabletas de calcitriol para que las consuma de la manera indicada, así como las tabletas de citrato de calcio necesarias.

Posteriormente le otorgaremos el carnet con citas mensuales para medir el apego a su tratamiento y hacerle entrega de las dosis de suplemento necesarias. Sin embargo, en cualquier momento del seguimiento se le enviará un correo electrónico o llamada telefónica con el fin de estar al pendiente de usted. Así mismo, mensualmente deberá realizarse análisis bioquímicos para determinación de calcio y fósforo, la hormona paratiroidea se evaluará cada 3 meses el calcidiol sólo al inicio y final del estudio.

Finalmente, al sexto mes de tratamiento se le volverá a citar en la Clínica de Nutrición con el fin de tomar una nueva muestra sanguínea para la determinación de hormona paratiroidea, fósforo, calcio y calcidiol y registrar el impacto de la suplementación en estos niveles. Es importante que sepa que esta muestra

será usada solamente para esta investigación, por lo que una vez que usted la entregue, se examinará inmediatamente y se eliminará por el drenaje.

**Riesgos e inconvenientes**

No existe riesgo en el consumo de calcio y vitamina D ya que el organismo tiene la capacidad de regular sus concentraciones, además se estará monitoreando sus niveles antes de la diálisis. Sin embargo en el seguimiento mensual mantendremos un registro de cualquier efecto no deseado o cualquier problema, proporcionándole recomendaciones.

**Beneficios**

Si usted participa en esta investigación, tendrá los siguientes beneficios: Conocerá su estado de nutrición, salud ósea, niveles de calcio, calcidiol y hormona paratiroidea, recibirá un plan de alimentación, vitamina D, calcio y recomendaciones en base a lo que requiera. Además de que su participación nos ayudará a encontrar una respuesta a la pregunta de investigación y evitarle futuras complicaciones.

**Consentimiento de participación**

He leído la información proporcionada o me ha sido explicada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte de ninguna manera.

Nombre del Participante: \_\_\_\_\_

Firma del Participante: \_\_\_\_\_

Identificado por: \_\_\_\_\_

Firma y nombre de testigo: \_\_\_\_\_

**Información de contacto de los investigadores**

Si tiene cualquier pregunta puede hacerla a los siguientes investigadores:

Dra.Nut. María de los Angeles Aguilera Barreiro: [angie\\_barreiro@hotmail.com](mailto:angie_barreiro@hotmail.com)

Nut. Edith Ivonne Rodríguez Miranda: [rodriguez.edith9@gmail.com](mailto:rodriguez.edith9@gmail.com)

\* Teléfono de contacto UAQ: 1921200 Ext. 5308

**Información de contacto de Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Naturales UAQ**

Dra. Ma. Concepción Méndez Gómez-Humarán

Email: [mcmendez@uaq.mx](mailto:mcmendez@uaq.mx)

Tel. 1921200 Ext. 5386



## Anexo 2. Historia clinico-nutricional

### VALORACIÓN NUTRICIA

Fecha \_\_\_\_\_ Folio \_\_\_\_\_ No. expediente \_\_\_\_\_

Nombre del paciente	Edad
---------------------	------

#### INDICADORES ANTROPOMETRICOS

Talla	cm	Peso Habitual	Kg	Peso mínimo	Kg	Peso máximo		Kg
Peso actual	Kg	Peso teórico	Kg	Circunferencia Muñeca	cm	Complejión estatura / muñeca		Pequeña (>11.0)
								Mediana (10.1-11.0)
								Grande (<10.1)
Circunferencia Cintura	cm	Riesgo	Alto	Circunferencia Cadera	cm	Riesgo		Alto
			Bajo					Bajo
IMC actual		Relación Cintura/cadera	cm	Riesgo	Alto H (>1.0) M (0.85)		Tipo Obesidad	Androide (> 0.90)
					Medio H (.96-.99) M (.81-.84)			Ginecoide (0.75 – 0.90)
					Bajo H (<0.95) M (0.80)			Mixta (<0.75)
AMB		PCT		PCB		PCSE		PCSI
Sumatoria de pliegues cutáneos				Porcentaje de grasa				

#### INDICADORES BIOQUIMICOS (equilibrio hidroelectrolítico)

ELECTROLITO	CONCENTRACIÓN	REFERENCIA
Sodio		136-144 mEq/L
Potasio		3.7-5.2 mEq/L
Fósforo		2.4-4.1 mEq/L
Magnesio		1.7-2.2 mg/dL
Calcio		8.5-10.9 mg/dL
Urea		

#### DATOS CLINICOS

SINTOMAS GASTROINTESTINALES		
Nausea	Si	No
Vomito	Si	No
Diarrea o estreñimiento	Si	No

#### HÁBITOS ALIMENTARIOS

INGESTA ACTUAL	GRS/ mg	%
KCAL		
Carbohidratos		
Proteínas		
Grasas		
Sodio		
Potasio		
Calcio		
Fósforo		
Suplementos o complementos		
HABITOS DE CONSUMO		
	SI	NO
Come acompañado (pareja, familiar, amigos, compañeros)		
¿Agrega sal a sus alimentos?		
¿Su consumo de carne es más de 3 veces a la semana?		
¿Ha tenido que dejar de comer por molestia intestinal?		
¿Ha perdido el apetito?		
¿Ha notado alteración en su masticación?		
¿Qué alimentos prefiere?		
¿Qué alimentos no tolera?		
¿Quién prepara sus alimentos?		
¿Dónde consume sus alimentos?		

#### HISTORIA NUTRICIA

¿Ha cambiado de peso durante los últimos 6 meses?			
Si	He aumentado	Motivo:	
	He disminuido		
No			
¿En qué circunstancias observa que su apetito cambia?			
¿Ha manejado dieta muy restrictiva?			
¿Cuántas comidas realiza al día? _____			
¿Siempre coinciden sus horarios de comida?			
Si	¿Porque?		
No			

#### DIAGNOSTICO NUTRICO

Diagnóstico			
Bajo Peso (IMC<18.5-19.9)	Obesidad	Obesidad I (IMC25-29.9)	Leve (IMC 17-18.4)
Normal (IMC>=20-24.9)		Obesidad II (IMC 30-40)	Moderada (IMC 16-16.9)
		Obesidad III (IMC+40)	Grave (IMC<16)
			Desnutrición



Anexo 3. Formato de Plan de alimentación

## Plan de Alimentación

	FECHA: _____
NOMBRE DEL PACIENTE: _____	
EDAD: _____	SEXO: _____ PESO: _____ TALLA: _____
PLAN DE ALIMENTACIÓN DE _____ KCAL NO. DE EXPEDIENTE: _____	
NUTRIÓLOGA: _____	

RACIONES DE ALIMENTOS					
ALIMENTO	DESAYUNO	COLACIÓN	COMIDA	COLACIÓN	CENA
VERDURAS					
FRUTAS					
CEREALES					
ALIMENTOS ORI- GEN ANIMAL					
LEGUMINOSAS					
GRASAS					
AZÚCARES					
LECHE					

### RACIONES DE ALIMENTOS PERMITIDOS

	DIARIO		UNA VEZ POR SEMANA		UNA VEZ CADA 15 DÍAS	
FRUTAS	LIMA	1 pieza	CHICOZAPOTE	½ pieza	NARANJA	1 taza
	MANZANA	1 pieza	GUANABANA	1 pieza	MAMEY	1/3 pieza
	PERA	½ pieza	DURAZNO	1 pieza	PLÁTANO	½ pieza
	PIÑA	1 rebanada	MANGO	½ pieza	GUAYABA	2 piezas
	ZAPOTE	½ pieza	PASITAS	10 piezas	SANDIA	1 taza
	UVAS	8 piezas	TUNA	1 pieza	MELON	1 taza
	HIGO DES.	1 pieza	MANDARINA	1 pieza	PAPAYA	¾ taza
					PLÁTANO	½ pieza
VERDURAS	ZANAHORIA	½ pieza	CHILE POBLANO	1 pieza	BROCOLI COCIDO	½ taza
	CEBOLLA	¼ taza	PIMIENTO COCIDO	½ taza	CALABAZA COCIDA	½ taza
	CHAYOTE	½ pieza	FLOR DE CALABAZA	1 taza	JITOMATE	1 pieza
	EJOTES	½ taza	COLIFLOR	¾ pieza	NOPAL COCIDO	1 taza
	JICAMA	½ taza	TOMATE VERDE	5 piezas	CHAMPIÑONES	1 taza

ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL	
ALIMENTO	CANTIDAD
CARNE RES O CERDO	35 g
CHULETA DE CERDO	½ pieza
ATÚN EN AGUA	¼ taza
CLARA DE HUEVO	2 piezas
FILETE DE PESCADO	40 g
HUEVO	1 pieza
BISTEC	30 g
PECHUGA DE POLLO	35 g
QUESO FRESCO	40 g
COSTILLA	40 g

LECHE	
ALIMENTO	CANTIDAD
LECHE DESCREMADA	1 taza (240 ml)
LECHE DE SOYA	1 taza
LECHE EN POLVO	4 cucharadas
YOGURT NATURAL	1 taza

GRASAS	
ALIMENTO	CANTIDAD
ACEITE VEGETAL	1 cucharadita
AGUACATE	1/3 pieza
MANTEQUILLA	1 cucharada
QUESO CREMA	1 cucharada

CEREALES	
ALIMENTO	CANTIDAD
ARROZ COCIDO	½ taza
AMARANTO	¼ taza
GRANOS DE ELOTE	½ taza
PASTA COCIDA	½ taza
GALLETAS MARIAS	5 piezas
TORTILLA DE MAÍZ	1 pieza
TORTILLA DE HARINA	1 pieza
PAPA	½ pieza
PAN BOLILLO	½ pieza
CAMOTE COCIDO	1/3 taza

LEGUMINOSAS	
ALIMENTO	CANTIDAD
HABA COCIDA	½ taza
FRIJOL COCIDO	½ taza
ALUBIAS COCIDAS	½ taza
SOYA COCIDA	1/3 taza

AZÚCARES	
ALIMENTO	CANTIDAD
AZÚCAR	2 cucharaditas
GELATINA	1/3 taza
MIEL	2 cucharaditas
MERMELADA	1 cucharadita

## PRESCRIPCIÓN TOTAL DE LÍQUIDOS:

(DESCONTAR A ESTA CANTIDAD EL AGUA CONTENIDA EN LOS ALIMENTOS)

1 TAZA DE CAFÉ O TÉ	250 ml
1 RACIÓN DE FRUTA O VERDURA	100 ml
1 PLATO DE SOPA CALDOSA	200 ml
1 YOGURT	150 ml
1 GELATINA	100 ml

Porción	Equivalente	Alimento	Calorías
	<b>Puño</b> 1 taza	arroz, pasta fruta vegetales	200 75 40
	<b>Palma</b> 3 onzas	carne pescado aves de corral	160 160 160
	<b>Puñado</b> 1 onza	nueces pasas	170 85
	<b>2 puñados</b> 1 onza	papas fritas palomitas de maíz pretzels	150 120 100
	<b>Pulgar</b> 1 onza	crema de cacahuete queso duro	170 100
	<b>Punta del pulgar</b> 1 cucharadita	aceite de cocina mayonesa, mantequilla azúcar	40 35 15