

Colección
Trabajos Clave

Serie
Enfermedad Renal

Vitamina D₃

**Estudio sobre la Vitamina D₃ en Pacientes
con Trasplante Renal**

Hôpitaux de Paris, París, Francia

Trials

15:430, Nov 2014



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

VITALE: Estudio Prospectivo, Multicéntrico, a Doble Ciego, Aleatorizado de la Vitamina D con Estimación del Beneficio y la Seguridad del Tratamiento con Vitamina D₃ en Dosis de 100 000 UI en Comparación con una Dosis de 12 000 UI en Receptores de Trasplante Renal: Protocolo para un Estudio Controlado, Aleatorizado y a Doble Ciego

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

VITamin D Supplementation in RenAL Transplant Recipients (VITALE): A Prospective, Multicentre, Double-Blind, Randomized Trial of Vitamin D Estimating the Benefit and Safety of Vitamin D₃ Treatment at a Dose of 100,000 UI Compared with a Dose of 12,000 UI in Renal Transplant Recipients: Study Protocol for a Double-Blind, Randomized, Controlled Trial

de

Courbebaisse M, Alberti C, Thervet E y colaboradores

integrantes de

Hôpital Européen Georges Pompidou y otros centros participantes; París, Francia

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por

Trials

15:430, Nov 2014

La vitamina D parece desempeñar un papel importante en pacientes con trasplante renal, además de los efectos clásicos sobre la salud ósea y el metabolismo mineral. El objetivo del estudio VITALE fue evaluar el efecto de la administración de dosis altas de esta vitamina sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes y cáncer en esta población.

Introducción

La vitamina D es un compuesto importante para la salud ósea y su deficiencia se asocia con raquitismo en niños, osteomalacia en adultos, mayor riesgo de osteoporosis y de varias enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2, los trastornos cardiovasculares, el cáncer y las infecciones. Estas enfermedades son más frecuentes en pacientes sometidos a trasplante renal en comparación con la población general; además, luego del trasplante es habitual administrar vitamina D para evitar la pérdida de hueso secundaria a la intervención y para controlar el hiperparatiroidismo secundario persistente con calcemia normal. También, varios tejidos, además del riñón, dependen de la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) para la producción local de calcitriol. La deficiencia de vitamina D se define por niveles de 25(OH)D menores de 30 ng/ml (75 nmol/l), dado que con una concentración menor generalmente se observa menor absorción intestinal de calcio y mayor secreción de parathormona.

Se han comprobado los efectos positivos asociados con la administración de suplementos con vitamina D. En más del 85% de los pacientes adultos que reciben trasplantes renales se detecta insuficiencia de esta vitamina, en parte debido a la administración insuficiente de suplementos de vitamina D antes y después del procedimiento, el mayor catabolismo de 25(OH)D por la inmunosupresión y la hipersecreción del factor de crecimiento fibroblástico 23 luego del trasplante, además de la menor exposición a la luz solar que se recomienda en estos pacientes para evitar el cáncer de piel.

Aún no hay consenso en cuanto a la dosis a administrar de los suplementos de vitamina D luego del trasplante, pero se halló

que el empleo de 100 000 UI de colecalciferol cada 2 semanas, durante 2 meses, parece útil para corregir la insuficiencia en estos pacientes, sin efectos adversos graves. Sin embargo, en la mitad de los pacientes, el uso de esta dosis de mantenimiento entre el sexto mes y el año no se asoció con concentraciones de 25(OH)D mayores de 30 ng/ml. En otro estudio se detectó que la dosis de 25 000 UI de colecalciferol, una vez por mes, no fue útil para corregir la insuficiencia de vitamina D y se estimó que el uso de 100 000 UI, una vez por mes, sería eficaz para normalizar los niveles de esta vitamina.

Efectos antitumorales y antidiabéticos de la vitamina D

En pacientes que reciben un trasplante renal, la incidencia de cáncer es mayor, especialmente los tumores de la piel distintos del melanoma y el linfoma no Hodgkin, con incidencia acumulada de 7.4% los 3 primeros años luego del procedimiento e incidencia acumulada de 7.5% de tumores de otros órganos. La activación del receptor de la vitamina D por el calcitriol producido localmente induce procesos de diferenciación y apoptosis e inhibe la proliferación celular y la angiogénesis, por lo que se estima que esta vitamina podría desempeñar un papel importante en el riesgo de cáncer.

Además, la vitamina D se correlacionó con la adherencia celular y la comunicación entre las células, por lo que el potencial metastásico de los tumores sería menor. El riesgo de cáncer de colon y de mama también parece menor en pacientes con concentraciones mayores de vitamina D, en tanto que el riesgo de linfoma no Hodgkin es 30% a 40% menor en pacientes adultos tratados con dosis altas de este compuesto o que están expuestos a luz solar abundante. Por el contrario, los niveles bajos de vitamina D

se relacionaron con mayor riesgo de muerte por cáncer, mientras que cuando la concentración de esta vitamina es demasiado alta, el riesgo de cáncer de próstata o páncreas parece mayor.

Se ha debatido sobre el papel del empleo de suplementos con vitamina D en la modificación del riesgo de cáncer. Si bien los niveles bajos se relacionaron con mayor riesgo de cáncer de colon en una serie, la incidencia no fue menor, en comparación con placebo, en los pacientes tratados, aunque el estudio tuvo varias limitaciones metodológicas (cuando fueron excluidas las mujeres que recibían previamente suplementos con calcio y vitamina D, los resultados fueron significativos en cuanto al riesgo de cáncer de mama y al riesgo total de cáncer). En una cohorte de sujetos que recibieron trasplante de riñón se observó que, luego de 3 a 5 años, la incidencia de cáncer fue mayor si la concentración de 25(OH)D fue menor de 10 ng/ml en comparación con niveles mayores de 30 ng/ml (13.7% contra 3.7%, respectivamente, $p = 0.007$), pero en otros estudios de seguimiento a 10 años no se observaron diferencias.

Se estima que en el 10% a 30% de los pacientes que recibieron trasplante aparece diabetes tipo 2 luego del procedimiento, fenómeno que se suele relacionar con la administración de corticoides y tacrolimus. Se ha demostrado que la vitamina D estaría relacionada con la secreción y la resistencia a la insulina, puesto que en las células beta hay expresión del receptor y de enzimas que la metabolizan, y en estudios *in vitro* se halló que el calcitriol estimula la transcripción del gen de la insulina, la expresión del receptor y el transporte de glucosa. También se verificó que los suplementos con vitamina D₃ mejoran la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina en ratas, en tanto que, en seres humanos, los niveles de 25(OH)D se correlacionaron en forma inversa con la prevalencia de diabetes tipo 2. Además, la vitamina D mejoraría la inflamación sistémica asociada con la diabetes. Según los

investigadores, aún no existe información sobre esta relación en pacientes sometidos a trasplante renal.

Efectos cardiovasculares de la vitamina D

El riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes que reciben un trasplante renal es 50 veces mayor en comparación con la población general. Además, la deficiencia de vitamina D se correlacionó con mayor riesgo de aterosclerosis y disfunción endotelial, mayor probabilidad de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte por causa cardiovascular.

Asimismo, la vitamina D parece desempeñar un papel importante en la aparición de varios factores tradicionales de riesgo de enfermedad cardiovascular, como la hipertensión arterial y la hipertrofia cardíaca relacionada con el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se ha debatido acerca del efecto de la administración de suplementos con vitamina D sobre la modificación de la presión arterial, pero se observó que esta estrategia parece proteger contra la insuficiencia cardíaca (*hazard ratio*: 0.75; intervalo de confianza del 95%: 0.58 a 0.97), aunque no afectaría el riesgo de infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular.

Método del estudio VITALE

El objetivo del estudio *VITamin D Supplementation in RenAL Transplant Recipients* (VITALE) fue evaluar si el empleo de dosis altas de colecalciferol ejerce efectos beneficiosos en los individuos que reciben un trasplante renal y presentan insuficiencia de vitamina D, en comparación con la administración de dosis bajas de los mismos suplementos.

En el estudio VITALE se analizó el efecto de esta vitamina sobre el riesgo de aparición de diabetes, eventos cardiovas-

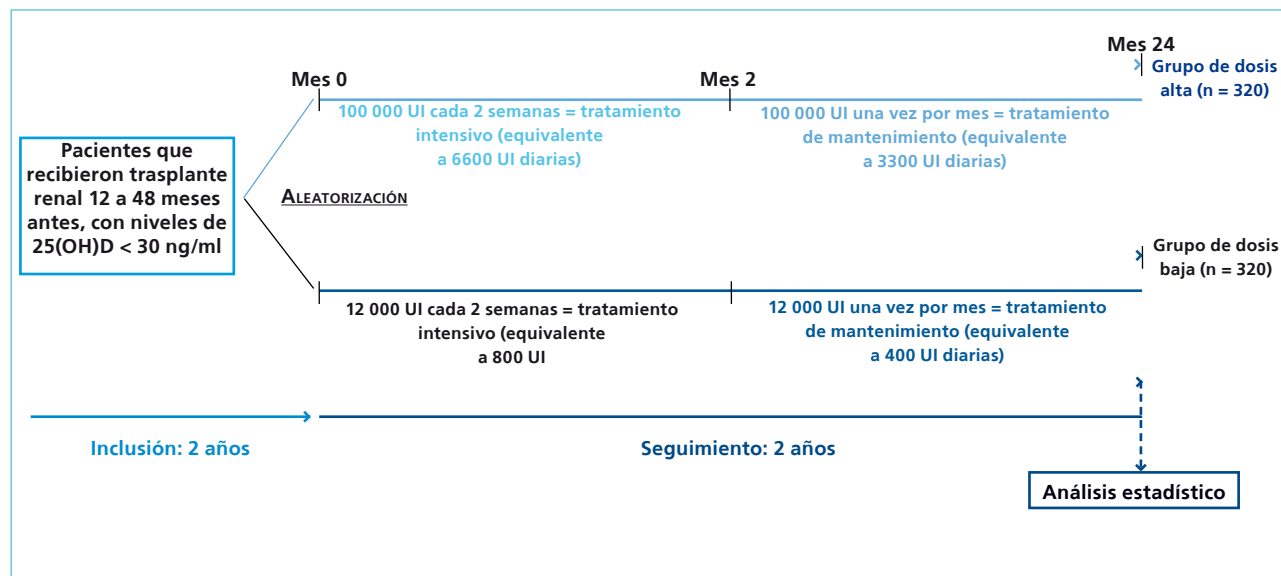


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio VITALE. Los pacientes que recibieron un trasplante renal, con insuficiencia de 25(OH)D (niveles < 30 ng/ml), fueron aleatorizados para recibir tratamiento con dosis altas de colecalciferol (100 000 UI una vez cada 2 semanas, por 2 meses y, luego, la misma dosis, una vez por mes, durante 22 meses) o, bien, dosis bajas (12 000 UI cada 2 semanas, por 2 meses y, luego, la misma dosis una vez por mes, por 22 meses; recomendación dietaria en Francia), equivalentes a 6600 UI y 800 UI diarias al principio del estudio y 3300 UI y 400 UI diarias de mantenimiento posterior, respectivamente. Estos individuos comenzaron el tratamiento 12 a 48 meses luego del procedimiento, que se llevó a cabo en instituciones francesas y fueron seguidos por 2 años. El VITALE fue un estudio efectuado a doble ciego que incluyó a 320 pacientes que recibieron trasplantes renales y, al finalizar la investigación, se realizó el análisis estadístico.

culares graves y cáncer y la mortalidad, además del efecto del empleo de dosis altas y bajas sobre la presión arterial, los hallazgos ecocardiográficos, la incidencia de infecciones y la función del riñón trasplantado. También se consideró qué esquema terapéutico fue más eficaz para aumentar la concentración de 25(OH)D en más de 40 ng/ml y si esta intervención resultó segura. Para el estudio fueron incluidos 640 pacientes con niveles plasmáticos menores de 30 ng/ml de este compuesto, evaluados después de 12 a 48 meses del trasplante. El diseño del estudio VITALE fue prospectivo, multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos. Los pacientes recibieron 100 000 UI de colecalciferol, por vía oral, cada 2 semanas, durante 2 meses y, luego, una vez por mes, durante 22 meses o, bien, 12 000 UI del mismo agente, cada 2 semanas, por 2 meses, seguidos por la misma dosis, una vez por mes, durante 22 meses. El tratamiento se interrumpió en sujetos con hipercalcemia grave, hiperfosfatemia o aumento sustancial en la excreción urinaria de calcio. Se permitió la administración de fármacos necesarios para evitar el rechazo del trasplante, pero no de compuestos que puedan contener vitamina D. Se registró la información clínica, demográfica y biológica antes del estudio y el nivel de consumo diario de calcio. Se determinaron los niveles de 25(OH)D

en 5 oportunidades durante el seguimiento y al finalizar el estudio, y se utilizó el método de radioinmunoensayo. Para el análisis estadístico se utilizaron métodos descriptivos, curvas de Kaplan-Meier, modelos de Cox, pruebas de *chi* al cuadrado o de Fisher, análisis de variancia y pruebas de *log-rank* o de Gray.

La intoxicación por vitamina D es poco frecuente si sus niveles no exceden los 150 ng/ml. No parece haber diferencias en la seguridad en pacientes con enfermedad renal en comparación con el resto de la población. Se estima que la administración de 100 000 UI de colecalciferol una vez por mes es útil para mantener las concentraciones de 25(OH)D entre 30 y 80 ng/ml, por lo que esta dosis fue la evaluada en el estudio VITALE. Al momento del presente estudio (noviembre de 2014), los autores estimaron que esta estrategia resultaría eficaz para que la tasa de eventos adversos se redujera en hasta el 40%. Así, concluyen que la vitamina D parece desempeñar un papel importante en varios sistemas relevantes en la atención de los pacientes que recibieron trasplantes renales, además de los efectos clásicos sobre la salud ósea y el metabolismo mineral. El estudio VITALE ha sido diseñado para demostrar que, en pacientes sometidos a trasplante renal, la administración de dosis altas de vitamina D, sin inducir reacciones adversas, tiene efecto sobre la reducción del riesgo de patología extra ósea.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/150794

GADOFEROL®. Solución Oral. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Cada frasco de 2 ml de GADOFEROL® contiene: Colecalciferol (Vitamina D3 100.000 UI) 2,5 mg. Excipientes c.s.p. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Vitaminoterapia D por vía oral. La vitamina D optimiza la absorción y la utilización del fosfato y del calcio, para la normal calcificación del hueso. Actúa en conjunto con la calcitonina y la hormona paratiroidea, regulando la calcemia, mediante un incremento de los niveles plasmáticos de calcio y fosfato. Código ATC: A11CC05. **INDICACIONES:** Prevención y tratamiento de la deficiencia de vitamina D: raquitismo, osteomalacia. Prevención y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con inapropiada ingesta de calcio y/o de vitamina D con los alimentos. **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Este medicamento se debe tomar por vía oral. Puede administrarse puro o diluido en un poco de agua (puede quedar turbia) o leche de la mamadera. La posología de la vitamina D debe adecuarse a cada caso según el criterio médico. Prevención del raquitismo en niños hasta 5 años: un frasco monodosis cada 3 meses hasta el quinto año. Esta dosis puede duplicarse si el niño se expone poco al sol, o si su piel es muy pigmentada. No exceder los 10 a 15 mg por año (o sea 4 a 6 frascos monodosis por año). Profilaxis de la carencia vitamínica en el niño mayor y el adolescente: un frasco monodosis cada 3 meses en período de escaso sol. Prevención de la carencia de vitamina D en la mujer embarazada: un frasco monodosis en toma única hacia el 6to mes de gestación. Prevención de la carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad: un frasco monodosis cada 3 meses. Tratamiento de carencia de vitamina D en el adulto y personas de edad: uno o dos frascos monodosis por mes. **CONTRAINDICACIONES:** Hipervitaminosis D, hipercalcemia, osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Debe valorarse la relación riesgo/beneficio en pacientes con: insuficiencia renal, arteriosclerosis, hipersensibilidad a la vitamina D, sarcoidosis, insuficiencia cardíaca, hiperfosfatemia. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** El margen entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica es estrecho. Debe ajustarse la dosis tan pronto como se observe una mejoría clínica. La administración debe efectuarse bajo supervisión médica. El consumo en la dieta de alimentos fortificados con vitamina D debe reajustarse para evitar las alteraciones por la sobredosificación de vitamina D o análogos. Embarazo: No se han documentado inconvenientes con la ingesta de los requerimientos diarios de vitamina D. Sin embargo, puede ser peligroso para la madre y el feto, recibir excesivas cantidades de vitamina D. En embarazadas con hipersensibilidad a los efectos de la vitamina D puede presentarse hipoparatiroidismo, hipercalcemia y en lactantes un síndrome de facies particular (tipi diablo) retardo mental y estenosis congénita de aorta. Amamantamiento: No se han detectado problemas en humanos con la ingesta de los requerimientos diarios normales, si bien pequeñas cantidades de metabolitos de vitamina D están presentes en la leche materna. Algunos lactantes pueden ser hipersensibles aún a bajas dosis de Vitamina D. Empleo en pediatría: Puede detenerse el crecimiento, en niños con una administración diaria prolongada de 1.800 UI de vitamina D. El uso en pacientes pediátricos debe realizarse bajo estricto control médico. Empleos en ancianos: En este grupo etario las respuestas a la vitamina D y sus análogos, son similares a las observadas en adultos jóvenes. Pacientes bajo terapia anticonvulsiva: Para prevenir la osteomalacia, los pacientes que reciben terapia anticonvulsiva pueden requerir suplementos de vitamina D. Interacciones medicamentosas: El colestipol, la colestiramina y/o los aceites minerales reducen la absorción a nivel intestinal de la vitamina D, por ello, en caso que deban administrarse en forma conjunta se deben aumentar la dosis de vitamina D en forma adecuada. Fármacos anticonvulsivantes y barbitúricos pueden reducir el efecto de la vitamina D, por acelerar su metabolismo hepático enzimático-inducido. Medicamentos empleados en el tratamiento de la hipercalcemia, pueden antagonizar los efectos de la vitamina D: los bisfosfonatos (como el pamidronato y otros), nitrato de galio y la plicamida. Disminuyen la absorción de las vitaminas liposolubles, como la vitamina D, los antiácidos a base de sales de aluminio. En la terapia de la hipercalcemia, la vitamina D puede antagonizar los efectos de la calcitonina, si se administran conjuntamente. Pueden incrementar el riesgo de hipercalcemia, los diuréticos tiazídicos y preparados de calcio administrados junto con la vitamina D. En pacientes digitalizados la administración conjunta de vitamina D puede generar arritmias cardíacas, así como la coadministración con sales que contienen fosfatos puede inducir riesgo de hiperfosfatemia. **REACCIONES ADVERSAS:** La ingestión excesiva de vitamina D ya sea en tratamientos prolongados o en una sola dosis puede conducir a una severa intoxicación. La hipercalcemia producida por la administración crónica de vitamina D puede generar: nefrocalcinosis, calcificación vascular generalizada y calcificación de otros tejidos blandos, lo que puede causar hipertensión y daño a nivel renal. Estos efectos pueden presentarse principalmente en circunstancias donde la hipercalcemia es acompañada por hiperfosfatemia. En caso de intoxicación por vitamina D puede devenir la muerte por daño vascular o renal. Las dosis que pueden causar toxicidad varían con la sensibilidad de cada individuo. Las principales reacciones adversas observadas son: constipación (más frecuente en niños), aumento de la sed, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, cefalea, cansancio, sequedad de boca. En casos severos: prurito, dolor óseo, dolores musculares, hipertensión arterial, pérdida de peso, turbidez en la orina y/o convulsiones. **PRESENTACIÓN:** Envases conteniendo 1 frasco con 2 ml de solución oral. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2015.

Gadofeol[®]

VITAMINA D₃
Colecalciferol 100.000 UI



Más allá del sol

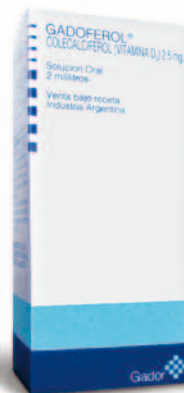
Efectos "clásicos" de la Vitamina D sobre el metabolismo mineral y óseo ¹

- Mejora la absorción de calcio y fósforo favoreciendo la mineralización ósea ¹
- Aumenta la resistencia ósea y promueve la reparación de microfracturas ¹
- Previene la osteomalacia y el raquitismo ¹
- Favorece la cantidad y calidad ósea ¹

Calidad Gador



Presentación:
Frasco monodosis de 2 ml
conteniendo 2,5 mg
de Colecalciferol
(Vitamina D₃ 100.000 UI)



1. Mansur JL. Calcio y vitamina D: acciones moleculares e implicancias para la salud. En Uauy R, Carnuega E y Belizán J (Eds.). El papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea y más allá [Internet]. Buenos Aires: CESNI; 2012 [citado: 10 dic 2015]. p. 107-126. Disponible en: <http://files.cloudpier.net/cesni/biblioteca/EI-papel-del-Calcio-y-la-vitamina%20D.pdf>