

El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber

A.S. Dusso

División de Nefrología Experimental. IRB Lleida. Universidad de Lleida.

Nefrologia Sup Ext 2011;2(5):37-43

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11071

RESUMEN

La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en individuos normales y de deterioro renal y cardiovascular acelerado en la enfermedad renal crónica (ERC). El riñón es esencial para las acciones de la vitamina D, porque es el sitio principal de conversión de la 25-hidroxivitamina D a 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol (la vitamina D hormona circulante) y, también, porque mantiene los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) necesarios para la producción extrarrenal de calcitriol. La activación del receptor de la vitamina D (RVD) por el calcitriol circulante, o por el producido localmente fuera del riñón, previene/atenua el desarrollo de hiperparatiroidismo, calcificaciones ectópicas, hipertensión, inflamación sistémica y daño renal y cardiovascular, disminuyendo la morbimortalidad. La elevada frecuencia de aparición de estas alteraciones en individuos con deficiencia de vitamina D, pero con función renal y niveles de calcitriol normales y la alta incidencia de deficiencia de vitamina D, y no sólo de calcitriol en la ERC, sugieren que la suplementación con vitamina D podría mejorar los resultados de las terapias con calcitriol o sus análogos. Lamentablemente, la ERC induce complejas anomalías en la producción renal y extrarrenal de calcitriol y en la activación del RVD, que limitan la eficacia de corregir la deficiencia de vitamina D y calcitriol, minimizando riesgos. Sólo marcadores certeros de la gravedad de las lesiones renales y cardiovasculares posibilitarán obtener recomendaciones basadas en evidencia, en terapias de reemplazo de vitamina D y calcitriol eficaces para aumentar la supervivencia con riesgos mínimos en la ERC.

Palabras clave: Calcitriol. Vitamina D. Receptor de vitamina D. Hidroferol. Enfermedad renal.

Correspondencia: Adriana S. Dusso
División de Nefrología Experimental.
IRB Lleida. Universidad de Lleida.
Avda. Rovira Roure, 80. 25198 Lleida.
adusso@irbllleida.cat

Vitamin D hormonal system: what we know and what we are waiting to find out

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a recognized risk factor for all cause mortality in the general population and for accelerated disease progression and death in chronic kidney disease (CKD). The kidney is essential for the pro-survival actions of vitamin D because it is the main site for the conversion of 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) to circulating calcitriol, the vitamin D hormone, and also because it maintains serum 25(OH)D levels for extrarenal calcitriol synthesis. The activation of the vitamin D receptor (VDR) by circulating and/or locally produced calcitriol is required to prevent/slow the development of secondary hyperparathyroidism, bone loss, ectopic calcifications, hypertension, systemic inflammation, renal and cardiovascular damage thereby reducing mortality. The higher incidence of all of these disorders in vitamin D deficient individuals with normal kidney function and normal serum calcitriol levels, and the high incidence of vitamin D deficiency among CKD patients with low serum calcitriol suggest that the safe correction of vitamin D deficiency could enhance the benefits of current calcitriol replacement therapies. However, CKD induces complex abnormalities in renal and extrarenal calcitriol production and VDR activation that limit the efficacy of the safe correction of vitamin D and calcitriol deficiency. Therefore, only accurate markers of renal and cardiovascular lesions can help obtain evidence-based recommendations for vitamin D and calcitriol replacement that safely improve outcomes at all stages of CKD.

Keywords: Calcitriol. Vitamin D. Vitamin D receptor. Hydroferol. Chronic kidney disease.

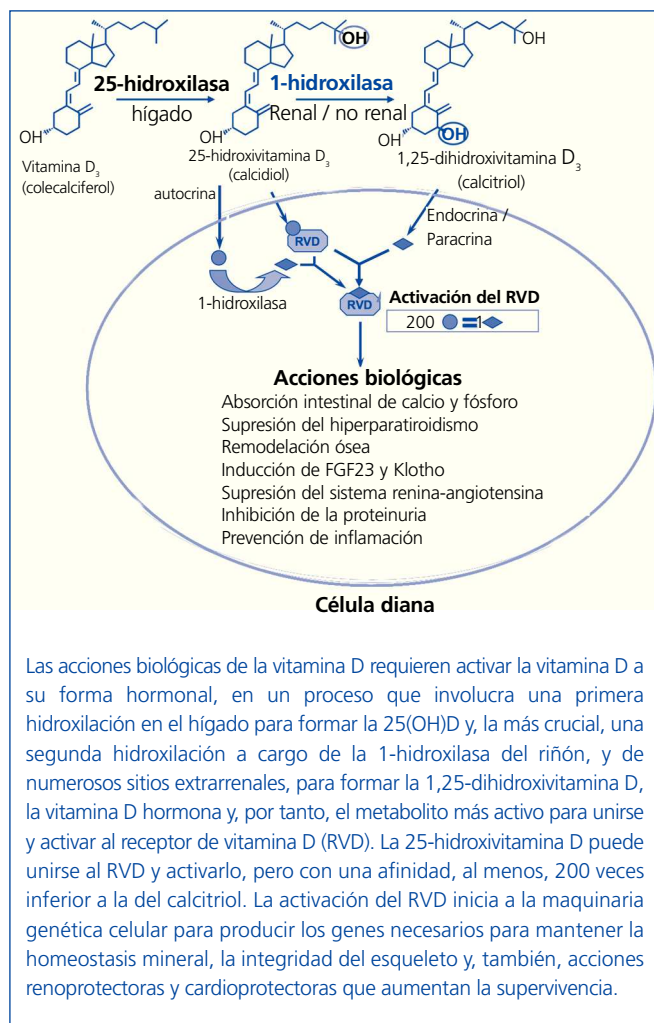
INTRODUCCIÓN

La experiencia de más de 30 años de tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en la enfermedad renal crónica (ERC) con la forma hormonal de la vitamina D, el

calcitriol o sus análogos, ha revelado un gran potencial terapéutico del sistema hormonal de la vitamina D para la prevención de alteraciones, más allá del metabolismo óseo y mineral o del HPTS, como hipertensión, diabetes, enfermedades autoinmunes, daño renal y cardiovascular y cáncer¹. De hecho, la deficiencia de vitamina D en individuos normales se asocia con incrementos importantes en las tasas de mortalidad por todas las causas anteriormente mencionadas². El objetivo de esta actualización de la fisiopatología del sistema hormonal de la vitamina D es enfatizar aquellos hallazgos que permitan aumentar la eficacia renoprotectora y cardioprotectora de la terapia con vitamina D y/o calcitriol y sus análogos, en todos los estadios de la ERC.

La vitamina D, en cualquiera de sus dos formas (ergocalciferol o vitamina D₂, colecalciferol o vitamina D₃), es inactiva y, para ejercer sus funciones biológicas, necesita ser activada a su forma hormonal, a través de dos hidroxilaciones sucesivas (figura 1). La primera hidroxilación tiene lugar en el hígado, donde la vitamina D se convierte en 25-hidroxivitamina D (25[OH]D, también llamada calcidiol), que es el metabolito que circula en mayor concentración (de 30 a 100 ng/ml), y cuya medición en el plasma se emplea para estimar el estado de vitamina D del individuo. La segunda hidroxilación tiene lugar tanto en el riñón como en numerosas células no renales que convierten la 25(OH)D en la 1,25-dihidroxivitamina D (también denominada calcitriol), la vitamina D hormona y, por tanto, el metabolito natural más activo³.

La unión del calcitriol al receptor de vitamina D (RVD) es el paso inicial para activar la maquinaria genética de las células diana, para inducir o reprimir genes que previenen/atenuan el desarrollo de HPTS, pérdida de masa ósea, hipertensión, inflamación sistémica, y lesiones renales y cardiovasculares^{3,4}. De gran interés para los nefrólogos, y un área aún poco clara, es la inducción, por el calcitriol, de genes que codifican a las fosfatonasas FGF23 y Klotho. Ambas moléculas son críticas para evitar la retención de fósforo y la calcificación vascular. Además de su potente efecto fosfatúrico, el complejo FGF23/Klotho suprime la secreción de hormona paratiroidea (PTH), inhibe la síntesis renal de calcitriol y aumenta el catabolismo tanto del calcitriol como de su precursor, la 25(OH)D, con lo que se previenen los excesos en la absorción intestinal de calcio y fósforo, que son la causa principal de calcificaciones en tejidos blandos⁵. El complejo calcitriol/RVD también reduce la expresión de genes implicados en la atenuación de la activación del sistema renina/angiotensina, la inflamación sistémica y la proteinuria, todos ellos contribuyentes importantes de la progresión del deterioro renal y cardiovascular en la ERC⁴. La 25(OH)D también se une al RVD y es capaz de activarlo, aunque con una eficacia unas 200 veces inferior a la del calcitriol (figura 1). Sin embargo, es importante recordar que la concentración de 25(OH)D en el suero es 1.000 veces superior a la de calcitriol.



Las acciones biológicas de la vitamina D requieren activar la vitamina D a su forma hormonal, en un proceso que involucra una primera hidroxilación en el hígado para formar la 25(OH)D y, la más crucial, una segunda hidroxilación a cargo de la 1-hidroxilasa del riñón, y de numerosos sitios extrarrenales, para formar la 1,25-dihidroxivitamina D, la vitamina D hormona y, por tanto, el metabolito más activo para unirse y activar al receptor de vitamina D (RVD). La 25-hidroxivitamina D puede unirse al RVD y activarlo, pero con una afinidad, al menos, 200 veces inferior a la del calcitriol. La activación del RVD inicia a la maquinaria genética celular para producir los genes necesarios para mantener la homeostasis mineral, la integridad del esqueleto y, también, acciones renoprotectoras y cardioprotectoras que aumentan la supervivencia.

Figura 1. Mecanismos de acción de la vitamina D.

PAPEL ESENCIAL DEL RIÑÓN EN LAS ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D

El riñón es el principal lugar de producción del calcitriol circulante y, por lo tanto, el responsable principal de las acciones endocrinas del complejo calcitriol/RVD³. En individuos normales, las hidroxilasas no renales contribuyen muy poco al calcitriol sérico, pero son sumamente importantes para proveer el calcitriol necesario para las acciones auto-crinas y/o paracrinas del complejo calcitriol/RVD, en la misma célula productora de calcitriol o en células de su entorno. Estas acciones autocrinas de la vitamina D son las responsables de la importante correlación entre deficiencia de vitamina D e incidencia de hiperparatiroidismo, pérdida de masa ósea, enfermedad cardiovascular, hipertensión, resistencia a la insulina y proteinuria en individuos con niveles normales de calcitriol¹.

La alta incidencia de deficiencia/insuficiencia de vitamina D en la ERC⁶ ha sido una alerta reciente sobre el papel crítico del riñón en el mantenimiento de los niveles séricos de 25(OH)D (figura 2). De hecho, las células del túbulo proximal obtienen la 25(OH)D (unida a su transportador en el plasma, la proteína transportadora de vitamina D, DBP) que necesitan para producir calcitriol, no desde la circulación, sino desde el filtrado glomerular, a través de un proceso activo de endocitosis mediado por la megalina⁷. El reciclado de la 25(OH)D intracelular desde el túbulo proximal a la circulación es crítico para mantener niveles séricos normales de 25(OH)D y para la producción extrarrenal de calcitriol. De hecho, el ratón *knock out* para megalina desarrolla una deficiencia importante de vitamina D, aun con función renal normal⁷.

Además del reciclado de la 25(OH)D, la megalina también desempeña un papel crítico en la reabsorción tubular de albúmina y otras proteínas de bajo peso molecular del filtrado glomerular. Como el complejo calcitriol/RVD induce la expresión de la megalina renal⁸, la deficiencia de vitamina D,

aun en individuos con función renal normal, al limitar el sustrato para la producción de calcitriol en el túbulo proximal, limita, también, la activación autocrina del RVD para mantener los niveles renales de megalina. Esto genera un círculo vicioso con deterioros progresivos tanto en la producción renal de calcitriol, como en la proteinuria y en el mantenimiento de niveles normales de 25(OH)D, para funciones autocrinas/paracrinas dentro y fuera del riñón.

En individuos normales, los niveles séricos de calcitriol descienden sólo cuando hay deficiencia severa de vitamina D (niveles de 25[OH]D inferiores a 4 ng/ml⁹). En cambio, la intensidad de la proteinuria es proporcional al grado de deficiencia (<30 ng/ml) o insuficiencia (<16 ng/ml) de vitamina D¹⁰, lo que corrobora que la deficiencia/insuficiencia de vitamina D causa alteraciones en la función renal, incluso con niveles normales de calcitriol. Esto hace pensar que en pacientes sometidos a trasplante, la simple corrección de la deficiencia de vitamina D previa al mismo podría prevenir/atenuar los daños tanto en el riñón trasplantado, como los cardiovasculares causados por la albuminuria, y

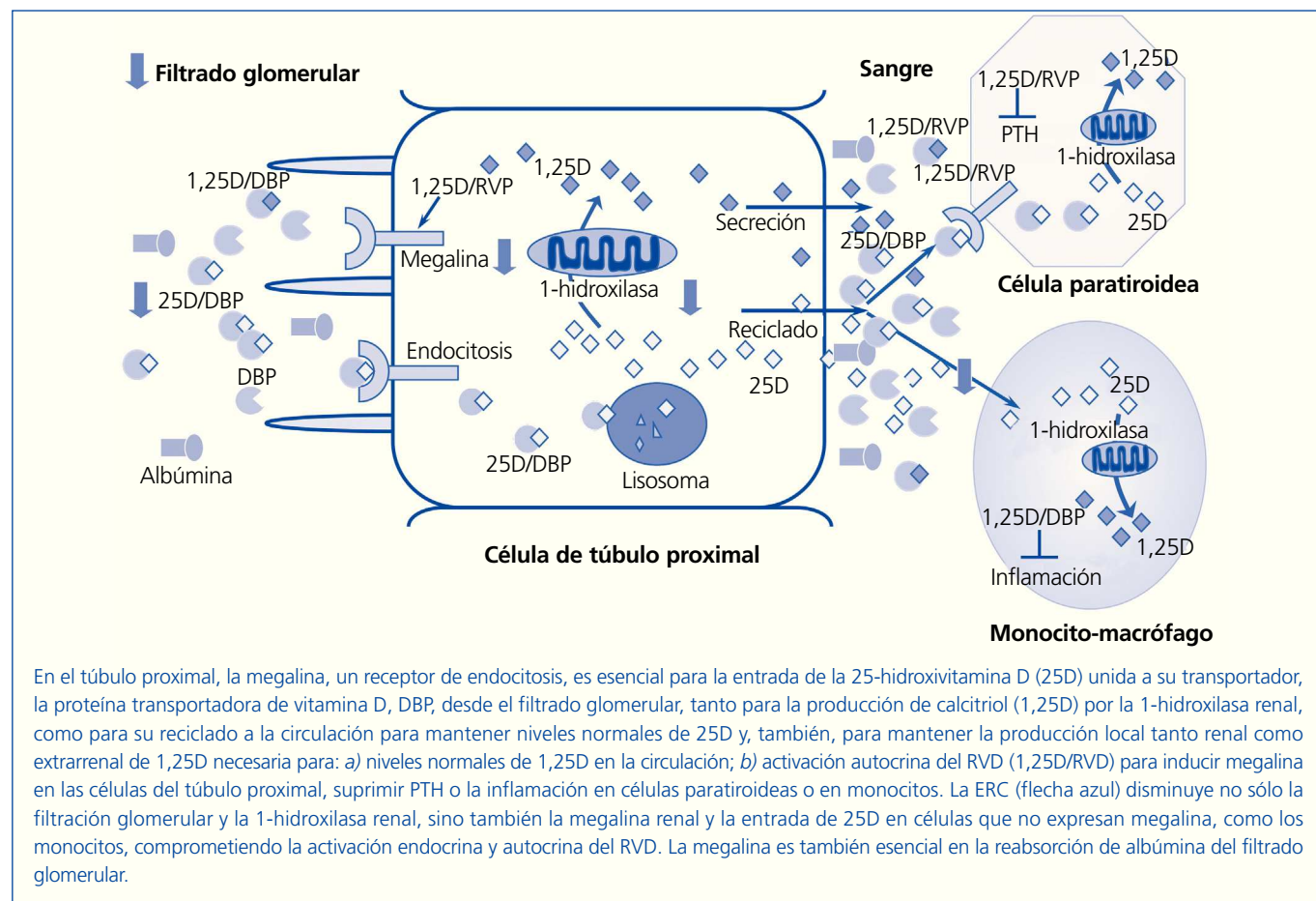


Figura 2. Papel esencial del riñón en las acciones autocrinas de la vitamina D.

también sugiere que el defecto en la inducción renal de megalina no debe ser la única acción autocrina dentro o fuera del riñón, e importante para la supervivencia, que se ve afectada por la deficiencia de vitamina D, aun con niveles normales (o corregidos a la normalidad) de calcitriol.

RECOMENDACIONES PARA CORREGIR LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D

En individuos normales, la eficacia de una dosis bolo de 100.000 U de ergocalciferol es menor a la de la misma dosis de colecalciferol, para mantener un aumento sostenido en los niveles séricos de 25(OH)D, a pesar de aumentos y descensos similares en los niveles séricos de ergocalciferol y colecalciferol¹¹. De hecho, mientras que los aumentos séricos de la 25-hidroxivitamina D₃ se mantienen durante un mes, los niveles séricos de la 25-hidroxivitamina D₂ no difieren de los basales en menos de 14 días¹¹. Sin embargo, un simple cambio a dosis diarias elimina toda diferencia entre la vitamina D₂ y D₃ para la corrección sostenida del nivel sérico de 25(OH)D¹². Una ventaja adicional del empleo de dosis diarias inferiores a 4.000 U de vitamina D₂ o D₃ es una mayor eficacia de su conversión a 25-hidroxivitamina D_{2/3} que en la de dosis administrada en bolo¹³. Para optimizar la eficacia de la suplementación de vitamina D en el enfermo renal, se debe tener en cuenta también que la ERC puede disminuir tanto la eficacia de conversión de vitamina D en 25(OH)D como la vida media de la 25(OH)D circulante.

En España, se dispone de la 25-hidroxivitamina D₃ para su administración oral bajo el nombre de Hidroferol®. Este compuesto permite una corrección inmediata de la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, la 25(OH)D tiene una vida media de unos 15-18 días, muy superior a la de la vitamina D, y como también puede activar directamente al RVD, la dosis y la frecuencia de administración oral de Hidroferol® deben ser rigurosamente controladas, para evitar una activación excesiva del VDR intestinal para absorber calcio y fósforo. De hecho, en un estudio epidemiológico en mujeres con función renal normal y con niveles normales de calcitriol, la asociación entre mortalidad por todas las causas y por niveles de vitamina D es una curva en U, con una disminución progresiva e importante en las tasas de mortalidad con aumentos de los niveles séricos de 25(OH)D, desde valores de insuficiencia grave hasta valores de 30-40 ng/ml. Sorprendentemente, esa mejora en la supervivencia comienza a revertirse para niveles de 25(OH)D superiores a 50 ng/ml, aun dentro del rango normal¹⁴. Estos datos enfatizan el cuidado en las dosis, frecuencia y vía de administración de suplementos de vitamina D en la ERC, para evitar excesos que podrían empeorar, en lugar de disminuir, el riesgo de muerte. En el caso del Hidroferol®, sería importante evaluar cambios en los niveles de 25(OH)D, calcio y fósforo dentro de las 48 horas de su ad-

ministración oral, para evitar las consecuencias adversas de aumentos transitorios muy superiores al rango normal.

Es importante señalar que los radioinmunoensayos y ELISA utilizados para evaluar el estado de vitamina D del individuo deben medir tanto la 25-hidroxivitamina D₂ como la D₃. Una limitación de estos ensayos en la ERC es que ambos métodos de laboratorio tienen una reactividad cruzada del 100% con la 24,25-dihidroxivitamina D, un producto de la degradación de la 25-hidroxivitamina D₃ cuya síntesis se estimula en la ERC, con lo que podría sobrestimarse la eficacia de la suplementación y no corregir de manera adecuada la deficiencia de vitamina D.

ANOMALÍAS EN EL SISTEMA HORMONAL DE LA VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Durante 30 años, el interés de los nefrólogos en el sistema hormonal de la vitamina D se ha centrado de forma exclusiva en prevenir/atenuar el desarrollo del HPTS y sus conocidos efectos adversos, compensando la progresiva disminución de la capacidad del riñón enfermo en producir calcitriol para la activación endocrina del RVD, con la administración de calcitriol o sus análogos¹⁵. Algunos hallazgos de los últimos años sugieren mejoras a esta estrategia terapéutica, para aumentar la supervivencia en la ERC: el primero proviene de ensayos clínicos retrospectivos que demuestran que la reducción de los niveles de PTH explica, sólo en parte, la disminución de las tasas de mortalidad observada en una gran población de pacientes en hemodiálisis tratados con calcitriol y sus análogos¹⁶ y que llevó a identificar propiedades de protección renal y cardiovascular del complejo calcitriol/VDR, que involucran la inhibición/reducción del sistema renina-angiotensina, de la inflamación sistémica y de la proteinuria⁴. Estos estudios señalan, claramente, las limitaciones de las mediciones de PTH sérica para evaluar la eficacia de intervenciones con vitamina D en el aumento de la supervivencia. El segundo hallazgo de importancia ha sido una incidencia de deficiencia de vitamina D en la ERC, que oscila entre un 15 y un 80%, y que predice el riesgo de evolución acelerada del daño renal a enfermedad renal terminal, de muerte por todas las causas y de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, con más precisión que los niveles de calcitriol^{17,18}.

La patogenia de la deficiencia de vitamina D en la ERC, que acarrea defectos graves en las acciones autocrinas/paracrinas, es multifactorial (figura 2). Además de la disminución progresiva de las tasas de filtración glomerular, que causa una reducción paralela en la disponibilidad de 25(OH)D en el filtrado glomerular para sintetizar calcitriol y/o para su reciclado a la circulación, la ERC reduce el contenido renal de megalina¹⁹ y también la entrada de la 25(OH)D a las células no renales con capacidad de sintetizar calcitriol²⁰. De hecho, los monoci-

tos periféricos de enfermos en hemodiálisis internalizan *ex vivo* un 50% menos de la 25(OH)D disponible comparados con monocitos provenientes de individuos normales²⁰. Las elevaciones en FGF23, que inducen la degradación de la 25(OH)D, agravan los efectos descritos del riñón enfermo, aumentando los requerimientos de vitamina D para corregir la producción renal y extrarrenal de calcitriol⁵. En enfermos en diálisis, en los que no hay pérdida urinaria de 25(OH)D, la deficiencia de vitamina D puede resultar de una degradación exacerbada de la 25(OH)D inducida tanto por los altos niveles de FGF23 en suero como por las altas dosis de calcitriol o sus análogos necesarias para suprimir la PTH. De hecho, a diferencia de los 4 ng/ml de 25(OH)D que se necesitan para mantener niveles séricos normales de calcitriol en individuos con función renal normal⁹, en enfermos en hemodiálisis los requerimientos aumentan a más de 100 ng/ml²¹ y en pacientes anéfricos se necesitan más de 200 ng/ml, ya que las 1-hidroxilasas extrarrenales constituyen la única fuente de calcitriol²². Está claro, entonces, que la deficiencia de vitamina D en la ERC contribuye a los progresivos descensos del calcitriol sérico. Sin embargo, la suplementación con vitamina D hasta alcanzar niveles de 25(OH)D suficientes para corregir el calcitriol sérico podría ser insuficiente para corregir los defectos en la activación autocrina o endocrina del RVD, debido a la importante disminución en los niveles de RVD en los tejidos diana en la ERC. De hecho, en pacientes trasplantados, la supresión de PTH requiere la administración de 100.000 U de vitamina D₂ cada 14 días²³. Más aún, en estadios 3 y 4, sólo el 50% de los pacientes que reciben 50.000 U de vitamina D₂ consiguen aumentar los niveles de la 25(OH)D por encima de 35 ng/ml, valor que se requiere para conseguir suprimir la PTH²⁴. En otro estudio en ERC, estadios 3 y 4, con administración diaria de vitamina D₃, en dosis de 4.000 U, durante un mes y de 2.000 U, dos meses adicionales, que consigue aumentar los niveles de 25(OH)D de 14 ng/ml a 37 ng/ml en todos los pacientes; la disminución de PTH, albuminuria y la presión arterial diastólica no llega a ser significativa²⁵. Es decir, que ni la corrección del calcitriol sérico, ni alcanzar niveles de 25(OH)D superiores a 35 ng/ml, que son efectivos para suprimir la PTH, son indicadores ciertos de la eficacia de la suplementación para corregir la activación autocrina/paracrina del RVD en los numerosos tipos celulares que contribuyen a aumentar la supervivencia. ¿Cómo podríamos mejorar la producción extrarrenal de calcitriol para la activación local del RVD, minimizando los riesgos de sobredosis de ergocalciferol, colecalciferol o Hidroferol®?

La demostración de que, en enfermos en hemodiálisis, la normalización de los niveles séricos de calcitriol es suficiente para revertir los defectos en la internalización de la 25(OH)D por los monocitos periféricos²⁰ sugiere que la corrección simultánea de la deficiencia de vitamina D y la de calcitriol, para cada estadio de la ERC, debería atenuar la progresión de la enfermedad renal y cardiovascular, y disminuir los riesgos

de mortalidad, a través de una mejora simultánea en las funciones autocrinas y paracrinas del calcitriol endógeno, para una misma terapia de reemplazo con calcitriol o sus análogos. De hecho, en la enfermedad renal experimental en la rata, la administración intraperitoneal simultánea de 25(OH)D, a dosis estimadas para elevar los niveles séricos a 40 ng/ml, y de paricalcitol a una dosis de 16 ng tres veces por semana, una dosis insuficiente para suprimir PTH es más eficiente que cualquiera de las monoterapias, tanto en la corrección de la progresión de la proteinuria y de la calcificación de la aorta, como la de la deficiencia de vitamina D, un resultado que era predecible sólo para los animales que recibían únicamente paricalcitol, pero no para aquellos a los que se les administraba la 25(OH)D₂₆. Estos resultados sugieren que la incorporación de la suplementación con vitamina D podría aumentar los efectos beneficiosos de la terapia con paricalcitol en estadios 3 y 4, en la corrección de la albuminuria y de la proteína C reactiva, en individuos con una tasa de filtración superior a 30 ml/min y con dosis estables de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII)²⁷. De igual modo, la corrección de la deficiencia de vitamina D en los pacientes del estudio VITAL podría aumentar la eficacia de la dosis más baja de paricalcitol (de 1 µg) para corregir la proteinuria²⁸. La mayor eficacia de la combinación de vitamina D y de calcitriol o activadores selectivos del RVD, como el paricalcitol o el doxercalciferol en la protección vascular, reduciría los riesgos de calcificación o de alteraciones en el control de la onda de pulso, al aumentar la eficacia de dosis más bajas de calcitriol o sus análogos²⁹.

En resumen, mientras que el déficit de 25(OH)D contribuye a disminuir la producción renal y extrarrenal de calcitriol, haciendo descender tanto las funciones autocrinas como las endocrinas, el déficit de calcitriol contribuye a disminuir la producción extrarrenal de calcitriol y las funciones autocrinas. Sin embargo, así como niveles de 25(OH)D superiores a 50 ng/ml podrían causar eventos adversos fatales a dosis no hipercalcemiantes de calcitriol, como se ha comunicado en mujeres con función renal y calcitriol normales, la corrección de calcitriol a valores normales es suficiente para suprimir la expresión de la 1-hidroxilasa en monocitos periféricos²⁰. Es de prever, entonces, que las altas dosis de calcitriol, y sus análogos, que se necesitan para compensar el bajo contenido tisular de RVD en la ERC avanzada, podrían agravar los defectos en la síntesis local de calcitriol para mantener las funciones autocrinas, no sólo por aumentar la deficiencia de vitamina D al inducir su catabolismo, como se mencionó con anterioridad, sino también por una inhibición directa de la expresión de las hidroxilasas extrarrenales. Estos efectos adversos sobre la activación autocrina del RVD podrían explicar, en parte, que las dosis más bajas de paricalcitol oral sean más eficaces en mejorar la supervivencia en pacientes en hemodiálisis que las dosis más altas³⁰.

La solución a las dificultades prácticas para alcanzar un balance entre minimizar los efectos adversos y potenciar los beneficios de supervivencia de la terapia combinada requiere la identificación de marcadores certeros de la magnitud de las lesiones renales y vasculares en el curso de la ERC, además de la PTH y la proteinuria. La medición sérica de la activación tisular de TACE (*Tumor necrosis Alpha Converting Enzyme*) podría tener un valor pronóstico, tanto del grado de lesiones renales como de inflamación sistémica, favorecedora de lesiones vasculares y de calcificación vascular. De hecho, aumentos en la actividad de TACE y de la liberación de TGF α (*Transforming Growth Factor-alpha*) provocan proteinuria grave, esclerosis glomerular, hiperplasia tubular, infiltración de células inflamatorias y fibrosis renal, en la enfermedad renal en el ratón expuesto a niveles elevados de angiotensina II³¹, y también las lesiones renales en la enfermedad renal humana, tanto de origen fibrótico como inflamatorio³². La activación de TACE en el riñón es suficiente para explicar la inflamación sistémica y el daño vascular, ya que TACE libera a la circulación las formas solubles de potentes citoquinas inflamatorias como TNF α , ICAM₁ y VCAM₁ (factor de necrosis tumoral alfa, y las moléculas de adhesión intercelular y vascular, respectivamente). TNF α es reconocido por su potencial inflamatorio y como la causa inicial del desarrollo de aterosclerosis y calcificación vascular³³). Los aumentos de los niveles séricos de ICAM₁ y VCAM₁ han demostrado ser mejores marcadores del grado de daño renal en el riñón trasplantado que la albuminuria³⁴. Más aún, aumentos leves en la liberación de TNF α causados por polimorfismos de TACE, en la población general, se asocian con un riesgo elevado de muerte por enfermedad cardiovascular³⁵, de modo que las mediciones de TNF α en la circulación podrían predecir con certeza los riesgos de mortalidad cardiovascular en el enfermo renal. De hecho, experimentalmente, la disminución de la proteinuria y de la calcificación aórtica en ratas urémicas tratadas con 25(OH)D y paricalcitol coincidió con una importante disminución de la expresión de TACE en el riñón y, también, en monocitos derivados de sus precursores de médula ósea³⁶. En un estudio transversal actualmente en curso, en enfermos en hemodiálisis, los niveles de TACE en monocitos periféricos y de los marcadores séricos de la actividad tisular de TACE (TNF α , ICAM₁ y VCAM₁) son tres veces superiores a los de individuos normales y los valores más bajos corresponden a pacientes que reciben tratamiento combinado de colecalciferol y paricalcitol³⁶.

En resumen, esta revisión de la fisiopatología del sistema hormonal de la vitamina D en la salud y en la ERC sugiere que: *a*) la combinación de suplementación con vitamina D y metabolitos activos (calcitriol y sus análogos) podría maximizar las acciones autocrinas/endocrinas de la activación del VDR para prevenir/atenuar lesiones renales y cardiovasculares (CV); *b*) las recomendaciones vigentes de dosis y frecuencia, para la suplementación con vitamina D, no son eficaces

en corregir los niveles séricos de 25(OH)D para prevenir y/o atenuar riesgos CV y aumentar la supervivencia en diferentes estadios de la ERC, porque se basan en la supresión de PTH. En sujetos normales, dosis diarias bajas de vitamina D tienen una mejor tasa de conversión a 25(OH)D que la dosis en bolo. Las dosis en bolo de D₃ son más efectivas que las de D₂ para mantener los niveles de 25(OH)D circulantes. Las recomendaciones vigentes para la administración de hidroferol deberían reevaluarse para minimizar riesgos; *c*) en el curso de la ERC, niveles normales de 25(OH)D en la circulación se hacen insuficientes para corregir los defectos en la activación autocrina y/o endocrina del VDR, debido a una internalización deficiente de la 25-hidroxivitamina, tanto por las células del túbulo renal como por las células no renales, deficiencia que podría corregirse con la administración simultánea de calcitriol o sus análogos a dosis inferiores a las consideradas necesarias para suprimir PTH, y *d*) la disponibilidad de ELISA para medir el grado de activación de TACE en el curso de la ERC, podría facilitar una mejor estimación de la gravedad de las lesiones inflamatorias y profibróticas renales, endoteliales y sistémicas, y de la eficacia de la terapia, para prevenir/atenuar su progresión.

Agradecimientos

A la Dra. Àngels Betriu por valiosas sugerencias y comentarios.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
2. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471-8.
3. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-28.
4. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2009;78:134-9.
5. Dusso AS, Tokumoto M. Defective maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: A downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(7):715-29.
6. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026-33.
7. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999;96:507-15.
8. Liu W, Yu WR, Carling T, J, Rastad P, Ridefelt G, et al. Regulation of

- gp330/megalín expression by vitamins A and D. *Eur J Clin Invest* 1998;28:100-7.
9. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BE. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1859-63.
 10. De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007;50:69-77.
 11. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.
 12. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677-81.
 13. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1738-42.
 14. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
 15. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl 2):S54-57.
 16. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
 17. Melamed ML, Astor B, Michos ED. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2631-39.
 18. Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chang IH, Lui SF, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1631-8.
 19. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K, Inokami T. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int* 2003;64:414-20.
 20. Gallieni M, Kamimura S, Ahmed A, Bravo E, Delmez J, Slatopolsky E, et al. Kinetics of monocyte 1 alpha-hydroxylase in renal failure. *Am J Physiol* 1995;268:F746-753.
 21. Halloran BP, Schaefer P, Lifschitz M, Levens M, Goldsmith RS. Plasma vitamin D metabolite concentrations in chronic renal failure: effect of oral administration of 25-hydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1063-9.
 22. Dusso A, Lopez-Hilker S, Rapp N. Extra-renal production of calcitriol in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988;34:368-75.
 23. Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, Zuber J, Eladari D, Martínez F, et al. Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney Int* 2009;75:646-51.
 24. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:59-68.
 25. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE. A randomized trial of cholecalciferol versus doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:299-306.
 26. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J, Tokumoto M. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):193-8.
 27. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008;52:249-55.
 28. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdhal M. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study). A randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
 29. Noonan W, Kock K, Nakane M. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3824-30.
 30. Naves-Díaz M, Álvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;74:1070-8.
 31. Lautrette A, Li S, Alili R. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005;11:867-74.
 32. Melenhorst WB, Visser L, Timmer A, Van den Heuvel MC, Stegeman CA, Van Goor H. ADAM17 upregulation in human renal disease: A role in modulating TGF- α availability? *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F781-90.
 33. Al-Aly Z. Arterial calcification: a tumor necrosis factor- α mediated vascular Wnt-opathy. *Transl Res* 2008;151:233-9.
 34. Van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction interact with proteinuria in predicting mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008;86:1713-9.
 35. Morange PE, Tregouet DA, Godefroy T. Polymorphisms of the tumor necrosis factor- α (TNF) and the TNF- α converting enzyme (TACE/ADAM17) genes in relation to cardiovascular mortality: the AtheroGene study. *J Mol Med* 2008;86:1153-61.
 36. Dusso AS, Arcidiacono MV, Giles K. Inhibition of monocyte ADAM17 by paricalcitol may provide renal and cardiovascular protection in human kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:152A.[Abstract TH-PO178].