

RECOMENDACIÓN 5

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Tratamiento Conservador No Dialítico de la Enfermedad Renal Crónica - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con enfermedad renal crónica en etapa 5 en tratamiento conservador no dialítico ¿Se debe usar vitamina D en comparación a no usar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con enfermedad renal crónica en etapa 5.

Intervención: Vitamina D.

Comparación: No usar.

Desenlace (outcome): Mortalidad, fractura, hipercalcemia.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Chronic kidney disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.¹

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

¹ Para revisar la metodología, las estrategias y los resultados de la búsqueda, favor revisar el informe “*Búsqueda sistemática de evidencia de los efectos deseables e indeseables*” en la sección de método de la Guía de Práctica Clínica respectiva.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 7 revisiones sistemáticas que incluyeron 44 estudios primarios, de los cuales 32 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”², en el siguiente enlace: [Vitamina D para enfermedad renal crónica prediálisis](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

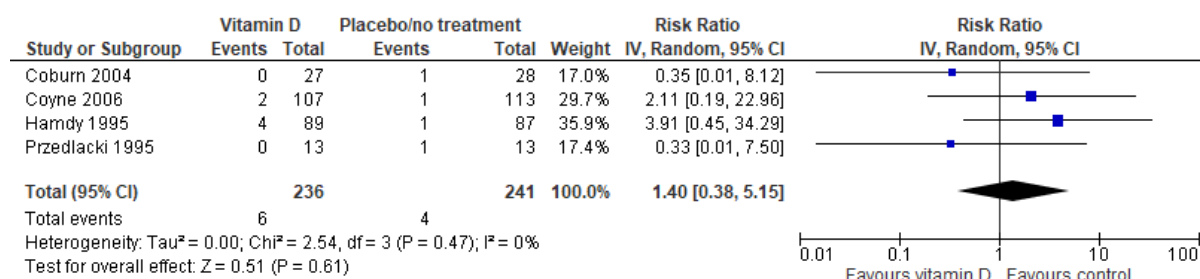
Revisión Sistemática	7 [1-7]
Estudios primarios	32 [8-39] ensayos aleatorizados y 12 observacionales [40-51]

Estimador del efecto

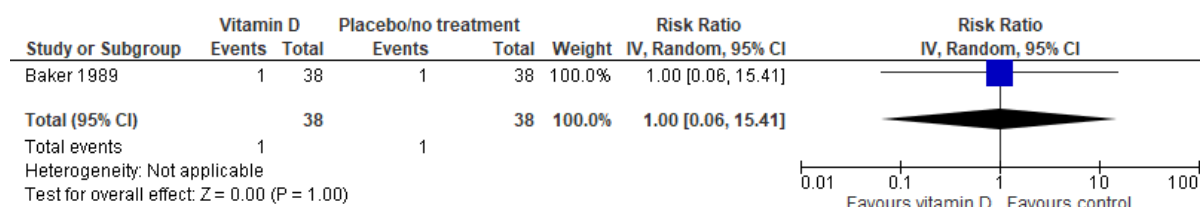
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando una revisión sistemática [5] que incluye una mayor proporción de ensayos aleatorizados relevantes. Analizamos los 17 ensayos que no incluye, concluyendo que 15 de ellos no reportaron desenlaces de interés [8-11, 13, 15, 19-21, 25-26, 30, 32, 36-37] y 2 comparan dos tipos diferentes de vitamina D [24, 27]. De esta manera, dado que la revisión identificada incluye el total de los ensayos pertinentes, se decidió reutilizar sus metanálisis para la construcción de la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

Mortalidad



Fractura



² **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Hipercalcemia (Uno o más episodios)

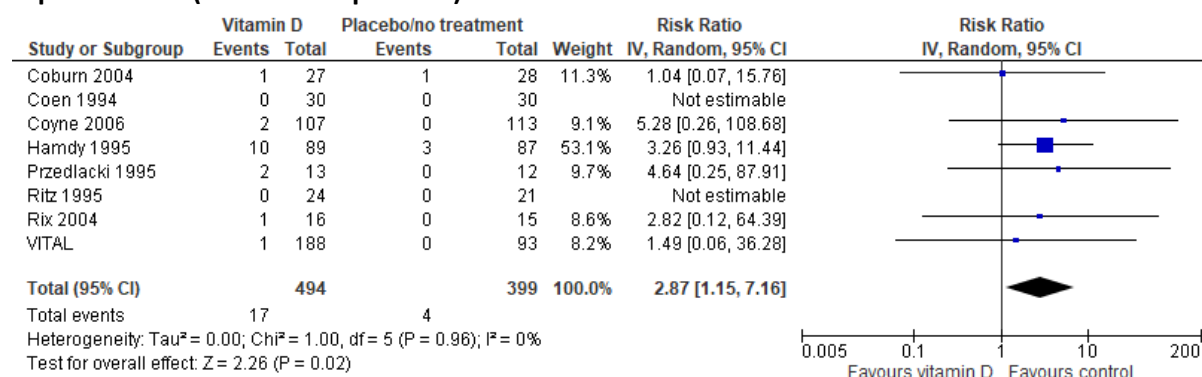


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

VITAMINA D PARA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ETAPA 5.						
Pacientes	Personas con enfermedad renal crónica en etapa 5, sin diálisis.					
Intervención	Vitamina D.					
Comparación	No usar.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Vitamina D	CON Vitamina D	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,40 (0,38 a 5,15) -- 4 ensayos/ 477 pacientes [17, 22, 29, 33]	17 por 1000	23 por 1000	Diferencia: 6 más (10 menos a 69 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	El uso de vitamina D podría aumentar la mortalidad. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Fractura	RR 1,0 (0,06 a 15,41) -- 1 ensayo/ 76 pacientes [12]	26 por 1000	26 por 1000	Diferencia: 0 (25 menos a 379 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	El uso de vitamina D podría tener poco impacto en el riesgo de fractura. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy baja.
Hipercalcemia (uno o más episodios)	RR 2,87 (1,15 a 7,16) -- 8 ensayos / 893 pacientes [17, 18, 22, 29, 33, 34, 35, 39]	10 por 1000	29 por 1000	Diferencia: 19 más (2 a 62 más)	⊕⊕⊕○ ² Moderada	El uso de vitamina D probablemente aumenta el riesgo de hipercalcemia.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo SIN vitamina D** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON vitamina D** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo, ya que en la mayoría de los ensayos no está clara la secuencia de aleatorización ni el ocultamiento de ésta.

² Se disminuyó en un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente. Para los desenlaces de mortalidad y fractura, los intervalos de confianza eran muy amplios con decisiones opuestas, por lo cual se disminuyó dos niveles.

² Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta, ya que proviene de estudios

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Alvarez J, Wasse H, Tangpricha V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: A systematic review. *Dermato-endocrinology*. 2012;4(2):118-27.
2. Chokhandre MK, Mahmoud MI, Hakami T, Jafer M, Inamdar AS. Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2015;14(1):58.
3. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2013;24(11):1863-71.
4. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(1):50-62.
5. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2009;(4):CD008175.
6. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Annals of internal medicine*. 2007;147(12):840-53.
7. Xu L, Wan X, Huang Z, Zeng F, Wei G, Fang D, Deng W, Li Y. Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*. 2013;8(4):e61387.
8. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, Williams L, Batlle D. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2005;68(6):2823-8.
9. Ahmadi N, Mortazavi M, Iraj B, Askari G. Whether vitamin D3 is effective in reducing proteinuria in type 2 diabetic patients?. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013;18(5):374-7.
10. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, Light RP, Agarwal R. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension*. 2008;52(2):249-55.
11. Alvarez JA, Law J, Coakley KE, Zughaier SM, Hao L, Shahid Salles K, Wasse H, Gutiérrez OM, Ziegler TR, Tangpricha V. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(3):672-9.
12. Baker LR, Abrams L, Roe CJ, Faugere MC, Fanti P, Subayti Y, Malluche HH. 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: a prospective double-blind trial. *Kidney international*. 1989;35(2):661-9.
13. Basturk T, Unsal A, Ulas T. Effect of cholecalciferol on parathyroid hormone and vitamin D levels in chronic kidney disease. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2011;63(4):287-92.
14. Birkenhäger-Frenkel DH, Pols HA, Zeelenberg J, Eijgelsheim JJ, Schot R, Nigg AL, Weimar W, Mulder PG, Birkenhäger JC. Effects of 24R,25-dihydroxyvitamin D3 in combination with 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in predialysis renal insufficiency: biochemistry and histomorphometry of cancellous bone. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1995;10(2):197-204.

15. Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, Schlanger LE, Wang W, Someren JT, Tangpricha V. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(1):10-7.
16. Christiansen C, Rødbro P, Christensen MS, Hartnack B. Is 1,25-dihydroxy-cholecalciferol harmful to renal function in patients with chronic renal failure?. *Clinical endocrinology*. 1982;15(3):229-36.
17. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, Germain MJ, Lindberg JS, Sprague SM, Williams ME, Bishop CW. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(5):877-90.
18. Coen G, Mazzaferro S, Manni M, Napoletano I, Fondi G, Sardella D, et al.. Treatment with small doses of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in predialysis chronic renal failure may lower the rate of decline of renal function. *Italian Journal of Mineral and Electrolyte Metabolism*. 1994;8(3):117-21.
19. de Boer, Ian H., Sachs, Michael, Hoofnagle, Andrew N., Utzschneider, Kristina M., Kahn, Steven E., Kestenbaum, Bryan, Himmelfarb, Jonathan. Paricalcitol does not improve glucose metabolism in patients with stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney International*. 2013;83(2):323-330.
20. Dogan E, Erkoc R, Sayarlioglu H, Soyoral Y, Dulger H. Effect of depot oral cholecalciferol treatment on secondary hyperparathyroidism in stage 3 and stage 4 chronic kidney diseases patients. *Renal failure*. 2008;30(4):407-10.
21. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;54(4):647-52.
22. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, Josse S, Meyrier A, Lins RL, Fahey IT. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1995;310(6976):358-63.
23. Juttmann JR, Birkenhager JC.. Treatment of predialysis renal bone disease (RBD) with 1alpha (OH) vitamin D3 and 1,25-(OH) 2 vitamin D3. *Netherlands Journal of Medicine*. 1979;22(5):172.
24. Kovesdy CP, Lu JL, Malakauskas SM, Andress DL, Kalantar-Zadeh K, Ahmadzadeh S. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(1):58-66.
25. Krairittichai U, Mahannopkul R, Bunnag S. An open label, randomized controlled study of oral calcitriol for the treatment of proteinuria in patients with diabetic kidney disease. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2012;95 Suppl 3:S41-7.
26. Liu LJ, Lv JC, Shi SF, Chen YQ, Zhang H, Wang HY. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;59(1):67-74.
27. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, Usman SA, Yu Z. A randomized trial of cholecalciferol versus doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(2):299-306.

28. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(5):929-36.
29. Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Battle D, Rosansky S, Fadem S, Levine B, Williams L, Andress DL, Sprague SM. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(2):263-76
30. Oksa A, Spustová V, Krivosíková Z, Gazdíková K, Fedelesová V, Lajdová I, Stefíková K, Bernasovská G, Zilinská Z, Dzúrik R. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney & blood pressure research*. 2008;31(5):322-9.
31. Panichi V, Andreini B, De Pietro S, Migliori M, Taccola D, Giovannini L, Ferdeghini M, Palla R. Calcitriol oral therapy for the prevention of secondary hyperparathyroidism in patients with predialytic renal failure. *Clinical nephrology*. 1998;49(4):245-50.
32. PRIMO. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, Bhan I, Agarwal R, Zoccali C, Wanner C, Lloyd-Jones D, Cannata J, Thompson BT, Andress D, Zhang W, Packham D, Singh B, Zehnder D, Shah A, Pachika A, Manning WJ, Solomon SD. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(7):674-84.
33. Przedlacki J, Manelius J, Huttunen K. Bone mineral density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry after one-year treatment with calcitriol started in the predialysis phase of chronic renal failure. *Nephron*. 1995;69(4):433-7.
34. Ritz E, Küster S, Schmidt-Gayk H, Stein G, Scholz C, Kraatz G, Heidland A. Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicentre trial). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1997;10(12):2228-34.
35. Rix M, Eskildsen P, Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2004;19(4):870-6.
36. Rucker D, Tonelli M, Coles MG, Yoo S, Young K, McMahon AW. Vitamin D insufficiency and treatment with oral vitamin D3 in northern-dwelling patients with chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2009;22(1):75-82.
37. Shroff R, Wan M, Gullett A, Ledermann S, Shute R, Knott C, Wells D, Aitkenhead H, Manickavasagar B, van't Hoff W, Rees L. Ergocalciferol supplementation in children with CKD delays the onset of secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(2):216-23.
38. Tougaard L, Sorensen E, Brochner-Mortensen J, Christensen MS, Rodbro P, Sorensen AW. Controlled trial of 1 α -hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet*. 1976;1(7968):1044-7.
39. VITAL. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9752):1543-51.

40. Al-Aly Z, Qazi RA, González EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50(1):59-68.
41. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2012;23(6):1215-20.
42. DeVille J, Thorp ML, Tobin L, Gray E, Johnson ES, Smith DH. Effect of ergocalciferol supplementation on serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton, Vic.)*. 2006;11(6):555-9.
43. Hari P, Gupta N, Hari S, Gulati A, Mahajan P, Bagga A. Vitamin D insufficiency and effect of cholecalciferol in children with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25(12):2483-8.
44. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, Chen H, Jia W. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy. *PloS one*. 2012;7(11):e50510.
45. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, Mayr M, Tam FW. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney international*. 2011;80(8):851-60.
46. Lajdova I, Spustova V, Oksa A, Chorvatova A, Chorvat D, Dzurik R. Intracellular calcium homeostasis in patients with early stages of chronic kidney disease: effects of vitamin D3 supplementation. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(11):3376-81.
47. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A. Treatment of 25-OH Vitamin D Deficiency in Older Men With Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4 Is Associated With Reduction in Cardiovascular Events. *American journal of therapeutics*. 2011;
48. Menon S, Valentini RP, Hidalgo G, Peschansky L, Mattoo TK. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2008;23(10):1831-6.
49. Trakarnvanich T, Chalapipat O, Disthabanchong S, Kurathong S, Praditpornsilpa K, Stitchantrakul W, Chailurkit LO. Effect of high dose ergocalciferol in chronic kidney disease patients with 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2010;93(8):885-91.
50. Qunibi WY, Abdellatif A, Sankar S, Hamdan Z, Lin FY, Ingle J, Cadena A, Gelfond J, Kasinath B. Treatment of vitamin D deficiency in CKD patients with ergocalciferol: are current K/DOQI treatment guidelines adequate?. *Clinical nephrology*. 2010;73(4):276-85.
51. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2007;27(1):36-43.