

## La vitamina D y su receptor. Reflexiones sobre la inusitada tendencia a crear supuestas enfermedades



### Vitamin D and its receptor: Reflections on the unusual tendency to create supposed diseases

Sr. Editor:

Desde mediados de la década pasada se acepta en población adulta que debe considerarse déficit de vitamina D cuando la concentración de calcidiol (25-OH-D) es inferior a 50 nmol/l (20 ng/ml), insuficiencia con niveles entre 50 y 80 nmol/l (20-32 ng/ml) y suficiencia con niveles superiores a ese último valor. Estos niveles se aceptan como válidos en la práctica diaria actual pediátrica<sup>1</sup>.

La consecuencia de esta decisión definitoria, es que niveles de calcidiol por debajo de 32 ng/ml pueden ser considerados patológicos y, por ende, susceptibles de indicación de tratamiento sustitutivo farmacológico, con el inconveniente de considerar como pre-enfermos a niños sanos.

En 2017, recogimos las determinaciones de calcidiol realizadas en nuestro hospital durante un periodo de 18 meses (n = 161). Se constató que 41 (25,5%) tenían niveles normales de calcidiol, 85 (52,8%) insuficientes y 35 (21,7%) deficientes. Los niveles de PTH intacta (PTHi) estaban reducidos en 12 casos (7,5%) (< 10 pg/ml) y fueron normales (10-65 pg/ml) en el resto. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PTHi en relación con los 3 grupos de niveles de calcidiol (ANOVA)<sup>2</sup>.

Recientemente hemos cuantificado los niveles de calcidiol en 42 niños obesos. Los resultados se compararon con los de un grupo de 76 niños sanos del mismo entorno. Los niveles de calcidiol en los primeros fueron inferiores a los de los segundos (24,7 ± 7,9 vs. 28,9 ± 7,7 ng/ml; p = 0,006). Entre los obesos, el 24,4% mostró niveles suficientes, el 42,9% insuficientes y el 35,7% deficientes. En el grupo de niños sanos, el 35,5% mostró suficiencia, el 55,3% insuficiencia y el 9,2% déficit. Las diferencias entre el porcentaje de niños incluido en cada estadio de niveles de calcidiol en ambos grupos fueron estadísticamente diferentes (p = 0,002). Ninguno de ellos tenía clínica compatible con raquitismo (deficiencia subclínica de vitamina D) ni niveles elevados de PTHi<sup>3</sup>.

¿Cómo es posible que en 3 poblaciones distintas de niños que habitan en la isla de Tenerife con más de 3.000 h anuales de sol, muchos de ellos tengan déficit o insuficiencia de vitamina D?

Aparte de que los niveles de calcidiol no reflejan necesariamente los de calcitriol que es la forma activa de la vitamina D, en la valoración de su metabolismo se deberían contemplar otros aspectos básicos y determinantes, a saber, los niveles de *vitamin D binding protein* (DBP) y los polimorfismos de esta proteína transportadora con diferente afinidad por la vitamina D, la existencia de distintos polimorfismos del receptor de la vitamina D (VDR) con capacidad funcional distinta y la densidad o número de receptores de

la vitamina D (VDR) nucleares. A propósito de este último aspecto, en 1993 se demostró que en las ratas con hiper-calciuria espontánea (*genetic hypercalciuric stone-forming*) existía un incremento en el número de VDR de sus células intestinales. Yao et al. comprobaron en estos animales, que existía una respuesta incrementada de los VDR a mínimas dosis de calcitriol<sup>4</sup>.

En definitiva, un niño o adulto con al menos niveles aparentemente insuficientes de vitamina D, pero que sea portador de polimorfismos favorables de DBP y VDR, y/o con una densidad adecuada de VDR, seguramente mostrará una adecuada absorción intestinal de calcio. Mientras no se puedan valorar todos estos aspectos en la práctica diaria, es preciso ser cuidadosos a la hora de iniciar tratamiento sustitutivo en niños sanos a partir de únicamente el dato de los niveles de calcidiol, sin considerar otros aspectos clínicos o bioquímicos. Además, creemos que mientras no exista más información al respecto, sería bueno que en los valores de normalidad que acompañan habitualmente al informe del laboratorio desaparezca el término «insuficiencia».

En nuestro medio es muy frecuente la administración de vitamina D a niños y adultos ante niveles insuficientes de calcidiol, aunque debe ser una cuestión extendida en el ámbito nacional. En este sentido, en estos días, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado una *Nota informativa* en la que se cita la existencia de casos de hipercalcemia en niños que recibían «dosis diarias muy superiores a las recomendadas para prevenir el déficit de vitamina D». No es baladí insistir en que en la *Nota* no se diferencia sobredosificación de dosis tóxicas. No deben olvidarse los casos de la mal llamada «hipercalcemia idiopática» que acaecieron en Inglaterra en los años 50 originados por el enriquecimiento con vitamina D de los alimentos destinados al consumo infantil, y que permitieron alumbrar un nuevo término, la hipersensibilidad a la vitamina D<sup>5</sup>. Esperemos que en los próximos años no tengamos que recordar la frase del clásico que apuntaba que «Quién olvida su historia está condenado a repetirla».

## Bibliografía

1. Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122:1142-52.
2. Carballo Martín P, Aracil Hernández D, Moraleda Mesa ST, Ferreiro Díaz-Velis VM, Arango Sancho P, Martín Fernández de Basoa MC, et al. Relación entre los niveles de calcidiol y de PTH intacta en pacientes pediátricos ingresados en nuestro hospital. *Can Pediatr*. 2017;41.
3. Molina Suárez R, Ontoria Betancort C, Murray Hurtado M, González Díaz JP, García Nieto V, Rodrigo Bello MT, et al. Grosor de íntima media carotídea y otros factores de riesgo cardiovascular: estudio de casos y controles. *Rev Esp Pediatr*. 2017;73:149-50.
4. Yao J, Kathpalia P, Bushinsky DA, Favus MJ. Hyperresponsiveness of vitamin D receptor gene expression to 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. A new characteristic of genetic hypercalciuric stone-forming rats. *J Clin Invest*. 1998;101:2223-32.

5. Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. *Lancet*. 1953;265:255-6.

Víctor García-Nieto\*, M. Cristina Ontoria Betancort, Pedro Carballo Martín y Mónica Ruiz Pons

Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vgarcianieto@gmail.com](mailto:vgarcianieto@gmail.com) (V. García-Nieto).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.04.016>  
1695-4033/

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Levamisol en el tratamiento del síndrome nefrótico



### Levamisole in the treatment of nephrotic syndrome

Sr. Editor:

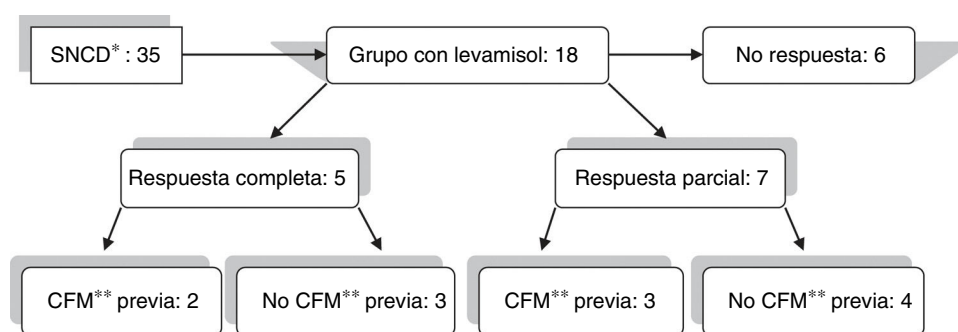
La utilización del levamisol en el tratamiento del síndrome nefrótico comienza poco tiempo después del uso reglado de la corticoterapia<sup>1</sup>. Es un antihelmíntico con actividad inmunomoduladora no bien conocida, sin componente inmunosupresor a diferencia del resto de fármacos utilizados<sup>2</sup>. Por otra parte, es el medicamento con menos efectos adversos y más barato<sup>3</sup>. En 2004 es retirado del mercado alegando falta de claridad en la indicación y baja utilización en humanos<sup>4</sup>. Es eficaz en algunos pacientes con síndrome nefrótico primario corticodependiente, como ahorrador de corticoides<sup>4</sup>.

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo sobre la población con síndrome nefrótico corticodependiente a dosis altas de corticoides que recibieron levamisol en la unidad de nefrología pediátrica de nuestro hospital, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2017. De 104 casos revisados con síndrome nefrótico, desecharmos el 38% por falta de datos. El levamisol se administró a pacientes con síndrome nefrótico corticodependiente a dosis altas de prednisona (> 0,5 mg/kg/48 h). En algunos casos tras el tratamiento con ciclofosfamida oral, y en otros antes de la ciclofosfamida (2.º escalón de tratamiento). No se realizó estudio anatomopatológico previo, puesto que este se indica antes del inicio del 3.º escalón. La respuesta al levamisol se clasificó en 2 grupos: «completa» cuando no hubo

brotos durante 2 años de tratamiento, al menos, y «parcial» cuando hubo 2 brotes o menos en un año, permitiendo la interrupción de los corticoides. El fármaco fue preparado, según la dosis indicada, en el servicio de farmacia de nuestro hospital en forma de cápsulas. En todos ellos la dosis fue la estándar: 2,5 mg/kg de peso cada 48 h vía oral.

Se administró levamisol a 18 pacientes, 10 niñas y 8 niños, comprendidos entre 2 y 6 años. De los 18 pacientes tratados, 12 pacientes respondieron (66,6%): 5 respondieron completamente (27,7%) y 7 de forma parcial (38,8%) (fig. 1). El tratamiento se suspendió al cabo de 2 años en los pacientes que respondieron, pero fue necesario reintroducirlo en 7 de los 12 porque volvieron a recaer. El tiempo medio de tratamiento fue de 4,3 años. Un caso dependiente de levamisol continuó el tratamiento hasta que pasó a la unidad de adultos. En cuanto a efectos adversos, solo 2 pacientes presentaron sendas urticarias transitorias atribuibles al levamisol, que no precisaron interrumpir el tratamiento.

En años precedentes hay muy pocos trabajos que hayan valorado la eficacia del levamisol. Aún más sorprendente es la no inclusión en la mayoría de guías y protocolos de manejo clínico, salvo en Francia, no asignándole un escalón concreto en el tratamiento, a diferencia del resto del arsenal terapéutico<sup>5</sup>. Los pocos estudios realizados tienen un periodo de observación máximo de un año, habitualmente no prospectivos salvo el interesante ensayo clínico multicéntrico, publicado en 2018, sobre un periodo de un año<sup>3</sup>. En este estudio no habían sufrido recaídas el 26% de los tratados con levamisol tras un año, porcentaje similar al nuestro (27,7%) tras 2 años. En otro trabajo se administraron dosis mayores (doble dosis) con buenos resultados, cuando no había respuesta con la dosis convencional<sup>6</sup>.



**Figura 1** Diagrama de flujo sobre la respuesta al levamisol, y relación con la utilización previa o no de la ciclofosfamida. \*SNCD: síndrome nefrótico corticodependiente. \*\*CFM: ciclofosfamida.