

11237
2ej
125



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
Hospital General Centro Médico La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

USO DE 1,25 - DIHIDROXICOLECALCIFEROL EN NIÑOS CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA: EFECTO SOBRE EL CALCIO,
FOSFORO Y MAGNESIO SERICO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el Grado de
Especialista en Pediatría Médica

P r e s e n t a

DR. ALBERTO PAREDES CHAN



México, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	<u>PAGINA</u>
1.- ANTECEDENTES	1
2.- OBJETIVO	4
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
4.- HIPOTESIS	6
5.- MATERIAL Y METODOS	7
6.- RESULTADOS	9
7.- GRAFICAS	12
8.- DISCUSION	19
9.- CONCLUSIONES	21
10.- BIBLIOGRAFIA.	22.

" USO DE 1,25-DIHIROXICOLECALCIFEROL EN NIÑOS CON
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA; EFECTO SOBRE EL --
CALCIO, FOSFORO Y MAGNESIO SERICO ".

ANTECEDENTES

En 1972 se trató por primera vez con éxito la hipocalcemia - - secundaria a insuficiencia renal crónica con 1,25-dihidroxicolecalciferol, tratamiento que poco más tarde resultó efectivo en la osteítis fibrosa quística y la osteomalasia asociadas a enfermedad renal (1).

Fletcher en 1911 fué el primero en reconocer que la insuficiencia renal crónica juega un papel importante en las deformidades óseas.

En 1943, Liu y Chu caracterizaron la resistencia de la vitamina D2 en las enfermedades renales crónicas y propusieron el término de osteodistrofia renal (2).

Después de la ingestión o por inducción ultravioleta en la piel la vitamina D es convertida primero a 25 hidroxicolecalciferol en el hígado y posteriormente a 1,25-dihidroxicolecalciferol, 24,25 dihidroxicolecalciferol y a 25,26 dihidroxicolecalciferol en los riñones (1,2,3).

El valor sérico promedio de 1,25-dihidroxicolecalciferol es de 40,57 ± 12 pg/ml en niños normales. Estos valores requieren de consideraciones estacionales e ingesta de suplementos vitamínicos (5,6).

La 1,25-dihidroxicolecalciferol regula el transporte de calcio y fósforo a través del intestino delgado. Los cambios en el calcio conduce a cambios específicos en la función intestinal por la vía de cambios en la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol (16).

La 1,25-dihidroxicolecalciferol estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo dentro de las primeras 3-6 hrs y produce una máxima respuesta a las 8-12 hrs, después de su administración. Es conocido también que aumenta la absorción intestinal y excreción urinaria de calcio a los 7-10 días (14,16).

Se ha observado una fuerte correlación entre la actividad duodenal de la fosfatasa alcalina y niveles séricos de 1,25-dihidroxicolecalciferol sobre la baja dieta de calcio y entre el cambio de estos parámetros secundaria a la ingesta de calcio (16).

Cuando el índice de filtración glomerular disminuye a menos de 40 ml/min/1.73 m²SC., comienza a disminuir la concentración plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Estas deficiencias se observan en realidad cuando los pacientes llegan a la insuficiencia renal crónica y exigen diálisis (5,7,8,9).

La reducción sérica de 1,25-dihidroxicolecalciferol conduce a la disminución de la absorción intestinal de calcio, hiperfosfatemia, elevación de la fosfatasa alcalina y defectos en la mineralización ósea. La hipocalcemia resultante, también producida por la retención de fosfatos conduce a hiperparatiroidismo secundario (9,10,11,12).

La paratohormona puede estimular la conversión de 25 hidroxicolecalciferol a 1,25-dihidroxicolecalciferol, la cual puede incrementar la absorción intestinal de calcio y fósforo y aumentar el calcio sérico, produciéndose una retroalimentación que disminuye la secreción de paratohormona y la consiguiente pro-

ducción de 1,25-dihidroxicolecalciferol (4).

Se han reportado muchos estudios sobre el manejo con el uso de 1,25-dihidroxicolecalciferol a dosis de 15 a 40 ng/kg/día en niños con insuficiencia renal crónica, con la corrección del desequilibrio mineral y curación de la osteodistrofia renal (2,4,5,9,11,13,17).

Se ha demostrado que la vía endovenosa tiene mayor efecto supresivo sobre la producción de hormona paratiroidea que la vía oral (15).

OBJETIVO

DEMOSTRAR QUE CON EL USO DE 1,25-DI-HIDROXICOLECALCIFEROL SE -
CORRIGE EL DESEQUILIBRIO DEL CALCIO Y FOSFORO SERICO SECUNDA-
RIO A LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha observado que los niños del Servicio de Nefrología Pediátrica, con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis peritoneal crónica, presentan hiperparatiroidismo secundario-- resistente al tratamiento a base de complementos vitamínicos. Estos pacientes presentan importantes trastornos clínicos y - de laboratorio, del calcio y fósforo que requieren en ocasiones de tratamiento urgente, además de trastornos metabólicos-- del magnesio y elevación de la fosfatasa alcalina.

Consideramos que la causa probable de estos desequilibrios es la deficiente síntesis de la 1,25-Dihidroxicolecalciferol - - secundario al daño del parénquima renal, que conduce a la - - insuficiente absorción intestinal de calcio.

No debe descartarse la posibilidad que las concentraciones - - fisiológicas de 25 Hidroxicolecalciferol y/o 24,25 Dihidroxicolecalciferol, pudieran tener efecto permisivo sobre las acciones en la curación por la 1,25-Dihidroxicolecalciferol.

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE NULIDAD (H₀).

El uso de 1,25-Dihidroxicolecalciferol no modifica el calcio, fósforo y magnesio sérico en los niños con insuficiencia renal crónica.

HIPOTESIS ALTERNA (H₁).

El uso de 1,25-Dihidroxicolecalciferol corrige el desequilibrio mineral en los niños con insuficiencia renal crónica.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en el Servicio de Nefrología-Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Se incluyeron en este estudio 10 pacientes pediátricos con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en fase terminal, en programa de diálisis peritoneal intermitente, con desarrollo previo de alteraciones clínicas y/o de laboratorio de calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

No se incluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis peritoneal intermitente con adecuada respuesta al manejo convencional con suplemento de vitamina D₂, hidróxido de aluminio y carbonato de calcio.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

No formaron parte del estudio aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica, que presentaron complicaciones que contraindicara la vía oral (crisis hipertensiva, peritonitis, sepsis etc).

Los 10 pacientes que reunieron el criterio de inclusión se integraron al protocolo de tratamiento, previo informe y autorización obtenida de los padres y pacientes. Antes del inicio y durante el estudio, los pacientes se mantuvieron con diálisis peritoneal intermitente, polivitaminas orales,-

carbonato de calcio e hidróxido de aluminio, a excepción de uno de estos pacientes fué tratado conservadoramente al inicio del estudio integrándose al mes de tratamiento al programa de diálisis peritoneal intermitente.

Se determinó en el suero de cada paciente, previo, al primero, segundo y tercer mes de tratamiento con 1,25-dihidroxicolecalciferol el calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina, determinaciones que se realizaron con métodos standart en el laboratorio central del Hospital General Centro Médico - - - La Raza.

RESULTADOS

De los pacientes que formaron parte de este trabajo 5 pertenecieron al sexo masculino y 5 al femenino, con edades comprendidas entre los 8 y 14 años con una media de 12,7 años - - - (Gráfica 1). Al analizar la patología de fondo que originó la insuficiencia renal crónica, se encontró un franco predominio de la glomerulopatía inespecífica en 6 de los pacientes - - (60 %), hipoplasia renal en 3 casos (30 %) y un caso de uropatía obstructiva (10 %) Tabla 1.

Las complicaciones que se presentaron en nuestros pacientes - - fueron: hipertensión arterial como componente de la insuficiencia renal crónica, anemia en grados diferentes, peritonitis y osteodistrofia renal.

EFECTOS SOBRE LOS NIVELES DE CALCIO SÉRICO.

Antes del inicio del tratamiento con 1,25-dihidroxicolecalciferol, las concentraciones séricas de calcio fué de - - - - - 7.84 \pm 1.89 mg/100 ml y de 9.66 \pm 1.6 mg/100 ml después de los 3 meses de tratamiento ($p = < .001$) (Fig.2). La hipercalcemia se presentó en el paciente # 2, sin variación en la creatinina sérica, se disminuyó la dosis en un 50 %. La paciente # 5 - - presentó datos clínicos y radiográficos de osteodistrofia renal, previo al tratamiento, con aumento del calcio sérico y - - acentuación del cuadro de osteodistrofia renal programándose - - para osteotomía correctora.

El paciente # 1 se le detectó durante el tratamiento complicación de angiopatía angiotónica sin relación con el tratamiento.

EFECTO SOBRE EL FOSFORO SERICO.

Antes del tratamiento con 1,25-dihidroxicolecalciferol la concentración sérica del fósforo se encontró por arriba de lo normal en 8 pacientes, (media: 6.41 ± 1.89 mg/100 ml) observándose disminución después del tratamiento (media: 5.43 ± 1.1) p = no significativa, virtualmente sin cambios durante la duración del tratamiento (Fig. 3).

EFECTO SOBRE EL MAGNESIO SERICO.

El magnesio sérico practicamente permaneció dentro de límites normales antes y después del tratamiento (Fig. 4).

EFECTO SOBRE LA FOSFATASA ALCALINA.

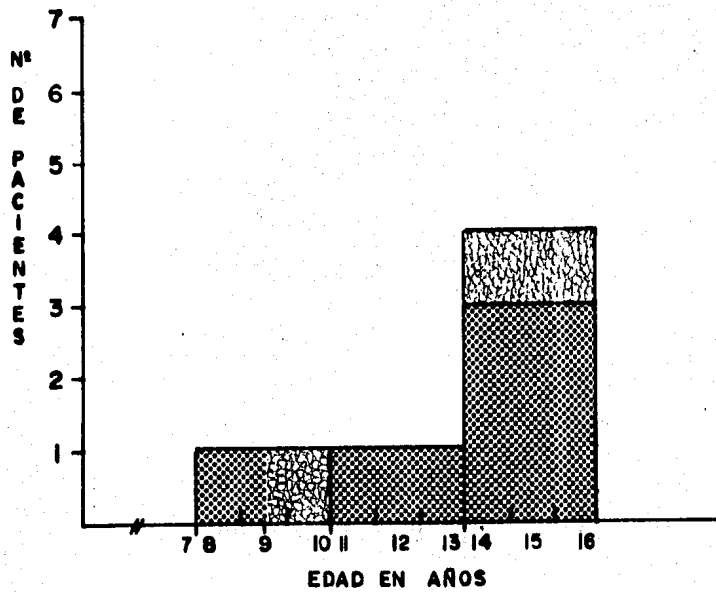
En 9 pacientes se encontraron cifras séricas de fosfatasa alcalina dentro de límites normales a excepción del paciente # 5 - con cifra de 1053 ui/L antes del tratamiento con 1,25-dihidroxicolecalciferol, descendiendo hasta 582 sin llegar a normalizarse y sin presentar mejoría del cuadro de osteodistrofia renal (Fig. 5).


La dosis de 1,25-dihidroxicolecalciferol durante todo el curso fué en promedio de 25 ng/kg/día con máximo de 1 mcg/día. Cuando los niveles de calcio permanecieron subnormales las dosis se incrementaron cuidadosamente. En el paciente que presentó hipercalcemia (11 mg/dL) la dosis se redujo en un 50 % (Tabla 1).

El análisis estadístico se realizó por la prueba "t" de - -
Student para grupos pareados independientes.

T A B L A 1

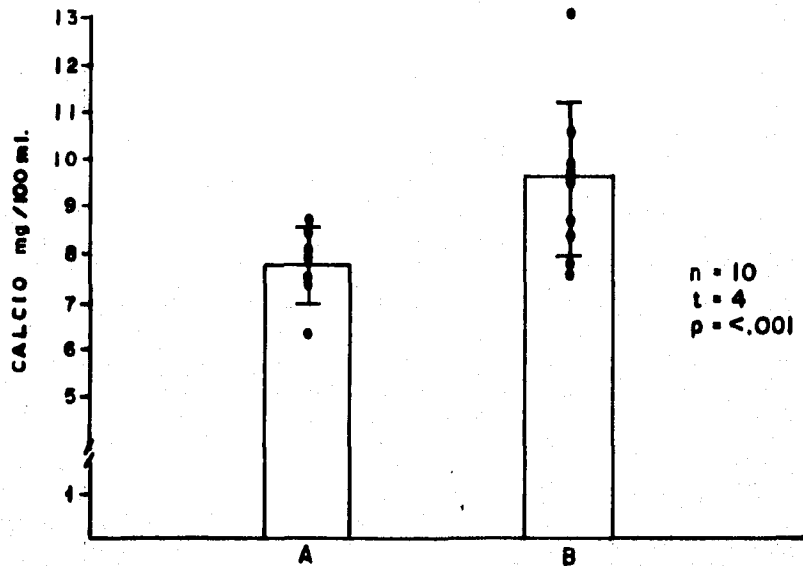
DATOS CLINICOS Y DE LABORATORIO ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON 1,25 (HO) 2 O3									
PACIENTES DIAGNOSTICO	SEXO/EDAD	DOSIS 1,25 (HO)2-O3 ng/kg/dia	CALCIO	FOSFORO	MAGNESIO	FOSFATASA			
			SERICO	SERICO	SERICO	ALCALINA			
			mg/100 ml	mg/100 ml	mEq/L	UI/L			
			ANT/DESP.	ANT/DESP.	ANT/DESP.	ANT/DESP.	ANT/DESP.		
1 GLOMERULOPATIA INESPE CIFICA.	M 14	27	8.0 10.6	6.3 5.1	3.2 2.8	134	88		
2 GLOMERULOPATIA INESPE CIFICA.	M 14	20	8.2 13.1	4.5 4.6	2.9 3.0	214	105		
3 GLOMERULOPATIA INESPE CIFICA.	F 14	30	8.7 10.6	5.8 4.3	3.8 2.8	143	106		
4 GLOMERULOPATIA INESPE CIFICA.	F 14	25	7.4 8.4	8.8 7.7	2.9 1.9	104	170		
5 HIPOPLASIA RENAL BILA TERAL.	F 14	25	8.5 9.4	5.4 5.4	2.6 2.1	1053	582		
6 HIPOPLASIA RENAL BILA TERAL.	M 12	28	6.3 8.7	5.3 7.0	3.5 3.5	68	80		
7 GLOMERULOPATIA INESPE CIFICA.	F 8	20	8.1 9.8	10.1 4.7	2.4 3.7	369	277		
8 HIPOPLASIA RENAL SEG- MENTARIA BILATERAL.	M 9	27	7.0 7.8	4.6 4.8	2.6 3.0	429	382		
9 UROPATIA OBSTRUCTIVA HIPONEFROSIS BILATE- RAL.	F 14	25-8	7.5 7.6	5.4 5.0	2.6 1.8	233	243		
10 GLOMERULOPATIA INESPE CIFICA.	M 14	26	8.7 9.6	7.9 5.7	3.1 2.6	210	236		



 MUJERES
 HOMBRES
 MIXTO

$\bar{x} = 12.7$ AÑOS

RELACION ENTRE NIVELES SERICOS DE CALCIO ANTES Y
DESPUES DEL TRATAMIENTO CON 1,25-(OH) D₃.



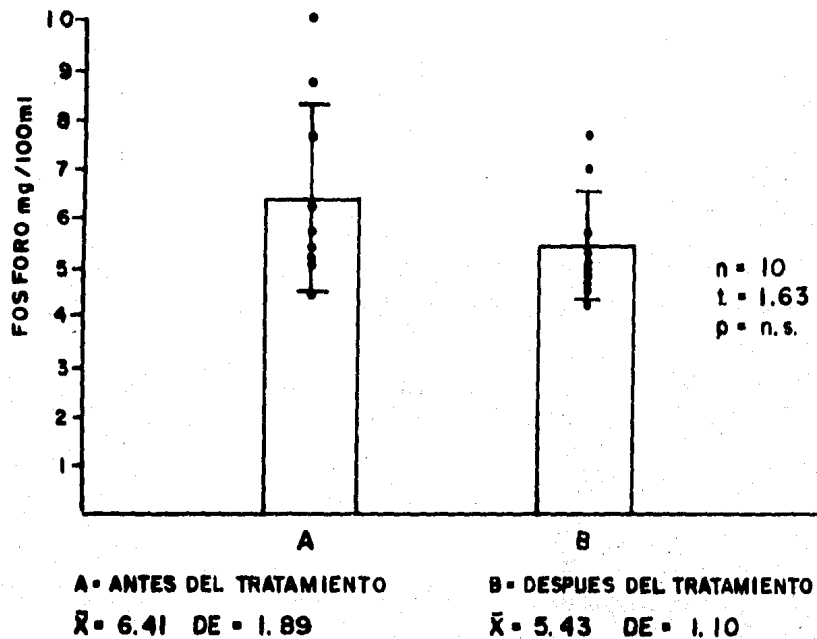
A - ANTES DEL TRATAMIENTO

\bar{X} = 7.84 DE = 1.89

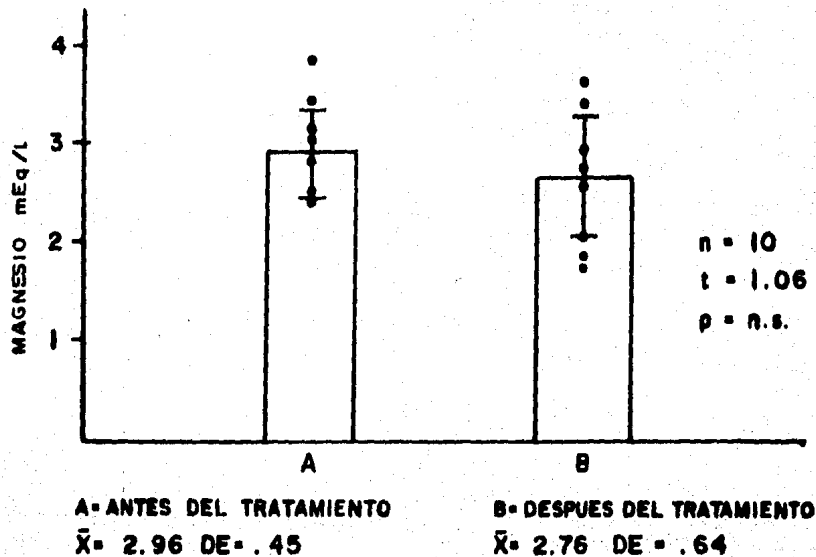
B - DESPUES DEL TRATAMIENTO

\bar{X} = 9.66 DE = 1.60

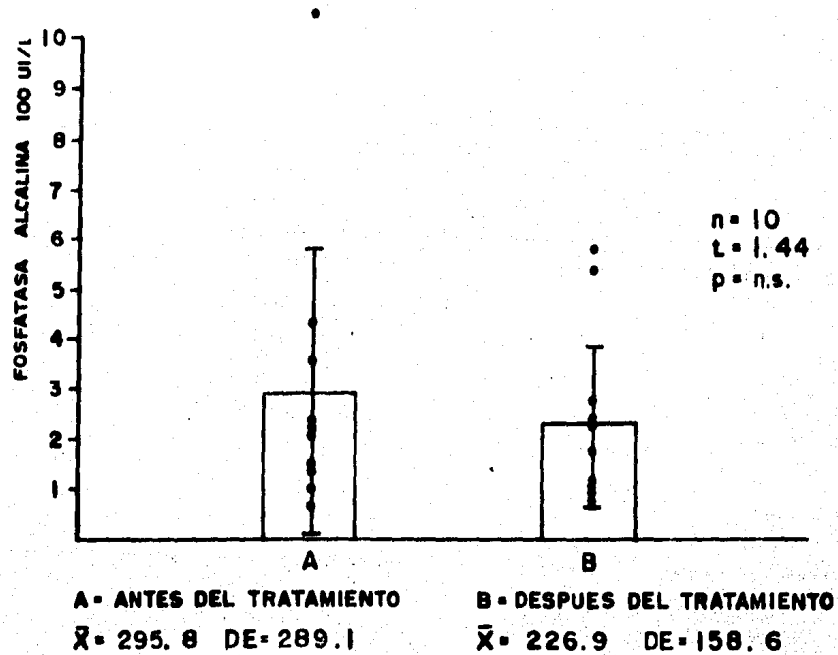
RELACION ENTRE NIVELES SERICOS DE FOSFORO ANTES Y
DESPUES DEL TRATAMIENTO CON 1,25-(HO)₂D₃



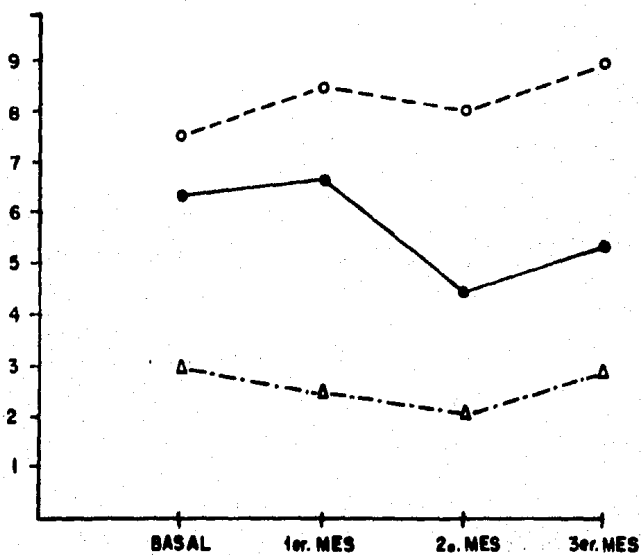
RELACION ENTRE NIVELES SERICOS DE MAGNESIO ANTES Y
DESPUES DE TRATAMIENTO CON 1,25-(HO)₂-D₃



RELACION ENTRE NIVELES SERICOS DE FOSFATASA ALCALINA
ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON 1,25-(HO)2-D3



RELACION ENTRE NIVELES SERICOS POR MES
DE CALCIO, FOSFORO, MAGNESIO PRE Y —
POST-TRATAMIENTO.



○---○ CALCIO
●---● FOSFORO
△---△ MAGNESIO

DISCUSION

En la actualidad el manejo del paciente pediátrico con insuficiencia renal crónica que cursan con alteraciones del calcio, fósforo y de fosfatas alcalina, se lleva a cabo mediante el tratamiento convencional. Se observó que este tipo de pacientes presentan pobre o ninguna mejoría a dicho tratamiento, de ahí la preocupación de contar con un esquema terapéutico efectivo.

Los riesgos y complicaciones como es el caso de la hipocalcemia, pueden estar presentes desde el inicio o en el momento de un diagnóstico tardío con importante deterioro en la función renal y por consiguiente disminución en la síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol que requiere tratamiento de sustitución. Es indudable los beneficios que se obtienen a través del uso de 1,25-dihidroxicolecalciferol sobre las alteraciones del hiperparatiroidismo secundario.

El efecto de la 1,25-dihidroxicolecalciferol sobre el calcio sérico fué observado en todos nuestros pacientes desde el primer mes de tratamiento, en algunos de ellos, las concentraciones séricas se estabilizaron después de un mes de terapia y una pequeña modificación en las dosis diarias fué necesario en dos de ellos.

Existió un grupo heterogeneo de la acción calcémica sobre el esqueleto y queda aún en debate su eficacia como tratamiento en la osteodistrofia renal en niños con insuficiencia renal

crónica, que requieran del manejo con trasplante renal. No hubo cambios en el reporte de la literatura mundial sobre el fósforo y magnesio sérico. Tampoco se observó progreso en el crecimiento y deterioro en la función renal en el paciente que presentó hipercalcemia, sugiriéndose prolongación a largo plazo del estudio, siendo útil el monitoreo con calcio y fosfatas alcalinas pudiendo diferir a periodos más prolongados - el control con paratohormona.

CONCLUSIONES

- 1.- La administración oral de 1,25-dihidroxicolecalciferol -- corrige la hipocalcemia secundaria a la insuficiencia renal crónica a dosis de 15-40 ng/kg/día durante el primer mes del tratamiento.
- 2.- No produce grandes cambios sobre el metabolismo del fósforo y magnesio sérico.
- 3.- La hipercalcemia complicación rara no ocasionó deterioro en la función renal durante el tratamiento a corto plazo.
- 4.- Queda en duda su eficacia terapéutica en la osteodistrofia renal avanzada.
- 5.- Los pacientes pediátricos con desequilibrio mineral secundario a la insuficiencia renal crónica pueden ser monitorizados con calcio y fosfatasa alcalina sérica y diferir por período prolongado el estudio de paratohormona por radioinmunoensayo.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Frank S. Avances recientes en el conocimiento del metabolismo de la vitamina D. Cuadernos de Nutrición 1977; 2: — 101-106.
- 2.- Chan J, Kodroff M, Landauer D. Effects of 1,25 dihydroxivitamin D3 on renal function, mineral balance, and growth — in children chronic renal failure, Pediatrics 1981; 68; — 559-571.
- 3.- Norman M. Vitamina D en las enfermedades óseas. Clin Ped— Nort 1982; 72; 225-231.
- 4.- Llach F, Coburn J, Brickman A, Kurokawa K, Norman A, Canterbury J, Reiss J. Acute actions of 1,25-dihydroxivitamin D in normal man; Effect on calcium and parathyroid — status. J Clin Endocrinol metab 1977; 44; 1054-1060.
- 5.- Chesney R, Rosen J, Hamstra D, De Luca M. Serum 1,25-dihydroxivitamin D disorders. Am J Dis Child 1980; 134; — — 135-139.
- 6.- Taylor A, Norman M. Vitamin D metabolite levels in normal Children Pediatr Res 1984; 18; 886-889.
- 7.- Norman M, Mazur A, Borden S, Gruskin A, Anest C, Baron R. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. J Pediatr 1980; 97; 226-232.
- 8.- Russel Ch, Hamstra A, Mazes R, Rose F, De Luca M. Circulating D concentrations in childhood renal disease. Kidney — Int 1982; 21; 65-69.

- 9.- Cheung A, Manolagas S, Caterwood B, Moesly C, Mitas LL, -
Blantz R, Defectos L. Determinants of serum 1,25 (OH)₂ -
D levels in renal disease. *Kidney Int* 1983; 24: 104-108.
- 10.- Hau A, Koott S, Fraser D, Dunning M, Formasier V. Renal
osteodystrophy in children with chronic renal failure; -
An unexpectedly common and incapacitating complication. -
Pediatrics 1982; 70/ 742-750.
- 11.- Chesney R, Moorty A, Eisen J, Jax D, Mazess R, De Luca-
H. Increased growth after long-term oral 1,α, 25-vitamin
D3 in childhood renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1978; -
2; 238-242.
- 12.- Paunler L, Salucky I, Slatopolsky E, Kangaroo M, Kopla-
D, Horatl R. Renal osteodystrophy in children undergoing-
continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Res* - -
1984; 18; 742-746.
- 13.- Chan J, Young R, Alon U, Mawson P. Hipercalcemia in - -
children with disorders on calcium and phosphate metabo-
lism during long-term treatment with 1,25-dihydroxivita-
min D3. *Pediatrics* 1983; 72; 225-231.
- 14.- Davis G, Zerwekh J, Parker T, Krajs G, Fek C, Fordtran J.
Absorption of phosphate in the jejunum of patients with - -
chronic renal failure before and after correction of vita-
min D deficiency. *Gastroenterology* 1983; 85: 908-916.

- 15.- Slatopolky E, Waerts C, Thielan J, Horts R, Harter H, --
Martin K. Marked suppression of secondary hiperparathyroi-
dismo by intravenous administration of 1,25-dihydroxicho-
lecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 1984; 74:
2136-2143.
- 16.- Bikle D, Harman R, Hull S, Hagler L, Harris D, Halloran-
B. Adaptive response of humans to changes in dietary-
calcium: Relationships between vitamin D regulated intes-
tinal fuction and serum 1,25-dihidroxivitamin D levels.-
Gastroenterology 1983; 84: 314-323.
- 17.- Robitaille P, Marie P, Delvin E, Lortie L, Glorieux F. -
Renal osteodystrophy in children treated with 1,25-dihy-
droxycholecal ciferol. Acta Paediatr Scand 1984; 315-324.