

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
NEFROLOGIA PEDIATRICA

**EVOLUCION DE LA OSTEODISTROFIA RENAL DE ALTO  
REMODELAMIENTO EN NIÑOS EN HEMODIALISIS EN TRATAMIENTO  
CON CALCITRIOL VIA ORAL.**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN NEFROLOGIA PEDIATRICA.**

PRESENTA:

**Dra. CLAUDIA DEL CARMEN ZEPEDA MARTINEZ.**

Residente de 2do. año de Nefrología Pediátrica.

TUTOR Y ASESOR METODOLOGICO:

Dra Alejandra Aguilar Kitsu.

Médico Adscrito al servicio de Nefrología.

COLABORADORES:

Dra. Leticia Mendoza Guevara.

Jefa del servicio de Nefrología Pediátrica



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 esta 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.

REVISION



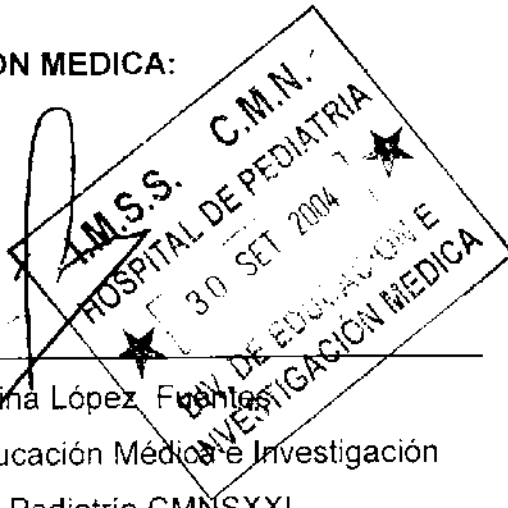
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

TUTOR Y ASESOR METODOLOGICO:

Dra. Alejandra Aguilar Kitsu.  
Nefróloga Pediatra  
Adscrita al servicio de Nefrología  
Hospital de Pediatría CMNSXXI

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Claudia del Carmen Zapata  
Martínez  
FECHA: 30 Sept 2004.  
FIRMA: [Signature]

EDUCACION MEDICA:



Dra. Georgina López Fuentes  
Jefe de Educación Médica e Investigación  
Hospital de Pediatría CMNSXXI

## RESUMEN

### EVOLUCIÓN DE LA OSTEODISTROFIA RENAL DE ALTO REMODELAMIENTO EN NIÑOS EN HEMODIÁLISIS EN TRATAMIENTO CON CALCITRIOL VÍA ORAL.

**Introducción:** La osteodistrofia renal se presenta en la mayoría de los pacientes en hemodiálisis. El hiperparatiroidismo descontrolado produce deformidad ósea, incapacidad física grave, debilidad muscular progresiva y calcificaciones extraesqueléticas que pueden tener consecuencias graves a nivel pulmonar o cardiaco. El tratamiento de elección es el calcitriol que administrado diariamente ha demostrado su utilidad en la mejoría del crecimiento y de las lesiones óseas, pero no lo controla totalmente. El tratamiento en bolos usando dosis mayores ha reducido significativamente la formación de hueso suprimiendo la actividad osteoblástica, tratamiento recomendable sólo para el tipo de lesión ósea de alto remodelamiento.

**Objetivo:** Conocer la evolución de la osteodistrofia renal en niños en hemodiálisis crónica, por más de 6 meses y tratados con calcitriol oral administrado en bolos de manera intermitente.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, se revisaron las listas de ingreso a hemodiálisis durante el periodo de Enero 2000 a Enero del 2004, incluyéndose pacientes con 6 meses en hemodiálisis, menores de 16 años, con osteodistrofia renal de alto remodelamiento óseo. Se registraron los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina e índice de calcio por fósforo de forma trimestral y la dosis de calcitriol administrada de forma semanal. El análisis estadístico se realizó en base a frecuencias y proporciones. Se compararon los pacientes con antecedente de trasplante y tiempo de evolución con la U de Mann Whitney y el comportamiento de la fosfatasa alcalina con la prueba de Friedman.

**Resultados:** El 14.5% presentaron osteodistrofia renal de alto remodelamiento óseo, con una mediana de tiempo de permanencia en hemodiálisis de 23 meses y mediana de la edad de 12 años. De los pacientes con osteodistrofia renal de alto remodelamiento y que se encontraban recibiendo calcitriol en pulsos ninguno desarrolló lesión de bajo remodelamiento óseo. El 40% mejoraron sus niveles de fosfatasa alcalina a los 7 meses de tratamiento y 20% lograron control del hiperparatiroidismo secundario con niveles de fosfatasa alcalina por debajo de 450U/L, a un promedio de 18 meses del tratamiento con calcitriol en pulsos orales.

La dosis de calcitriol oral en pulsos semanales requerida para el tratamiento de la osteodistrofia fue de  $4.8 \pm 0.67$  mcg/semanal. Se realizó un análisis en los pacientes con antecedente de trasplante renal y los que no lo tenían no encontrándose diferencia estadísticamente significativa en la fosfatasa alcalina, ni en la dosis de calcitriol administrada ni en la respuesta al calcitriol, por lo que se hizo otro análisis en cuanto al tiempo de evolución de la insuficiencia renal aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa se observó que los pacientes con antecedente de trasplante renal tuvieron mayor tiempo de evolución (63 vs 36 meses), el grupo de pacientes con más de 5 años de evolución de la enfermedad recibía menos dosis de calcitriol comparativamente.

**Conclusiones:** Con base a lo anterior consideramos que se debe ser más agresivo en el manejo desde que se detecta la osteodistrofia renal de alto remodelamiento. Para evitar las complicaciones como calcifilaxis y calcificaciones extraesqueléticas y prevenir las lesiones de bajo remodelamiento, es importante ajustar las dosis de calcitriol en base a los niveles de PTH o fosfatasa alcalina.

**INDICE**

Antecedentes	2
Planteamiento del problema	6
Justificación	7
Objetivos	8
Material y métodos	9
Análisis estadístico	10
Resultados	11
Discusión	22
Conclusiones	25
Bibliografía	27

## ANTECEDENTES

La osteodistrofia renal es un término utilizado para describir las complicaciones esqueléticas de la insuficiencia renal crónica y las alteraciones ocasionadas en la formación del hueso. (1) Las alteraciones son debidas al hiperparatiroidismo secundario ocasionado por la disminución de la excreción de fósforo por el riñon y por la falta de hidroxilación de la vitamina D3 o 1-25 dehidrocolecalfiferol. Varios factores contribuyen al hiperparatiroidismo: retención de fósforo, Hipocalcemia, disminución en la síntesis de calcitriol, alteraciones en la secreción de paratohormona (PTH), resistencia esquelética a las acciones calcémicas de la PTH y alteraciones en el receptor del sensor de calcio.(2)

La osteodistrofia renal tiene dos tipos de comportamiento de acuerdo al grado de remodelación ósea. Las lesiones de alto remodelamiento óseo o hiperdinámicas son características de la osteitis fibrosa y se asocia a niveles elevados de PTH. Esta lesión es la más frecuente en niños.(3) Las lesiones de bajo remodelamiento óseo o adinámicas se asocian a niveles de PTH normales o bajas.(4)

Los signos y síntomas son generalmente más graves en aquellos niños con enfermedad renal congénita o de comienzo temprano y larga duración. Las manifestaciones clínicas son a menudo inespecíficas y pueden presentarse como dolor óseo y debilidad muscular. Sus consecuencias más llamativas en el esqueleto en crecimiento pueden originar deformidades óseas evidentes y retraso

en el crecimiento (5). El tratamiento diario con calcitriol o vitamina D3 mejora el crecimiento lineal y previene deformidades esqueléticas en niños con osteodistrofia renal. (6,7) Más recientemente se ha usado el calcitriol en bolos intermitentes, usando dosis mayores lo que ha reducido significativamente la formación de hueso suprimiendo la actividad osteoblástica tanto en adultos como en niños.(8,9) Este tratamiento es recomendable solo para el tipo de lesión ósea de alto remodelamiento.

Los valores de PTH normales oscilan entre 10-50pg/ml. En los pacientes con IRCT los niveles son más elevados. Se ha propuesto que pacientes con valores de PTH mayores de 200pg/ml son sugestivos de osteodistrofia renal de alto remodelamiento y valores por arriba

de 400pg/ml son diagnósticos. Mientras que en los pacientes con bajo remodelamiento cuentan con niveles por debajo de 200pg/ml y en su mayoría por debajo de 100pg/ml (10).

Otro de los marcadores de actividad ósea es la fosfatasa alcalina, y de ésta la isoenzima específica de hueso, por lo cual se ha considerado a la fosfatasa alcalina (preferentemente la fracción ósea) como uno de los marcadores de formación de hueso, y de manera indirecta del comportamiento de la osteodistrofia renal (11). Un incremento en la PTH estimula a la fosfatasa alcalina osteoblástica, produciendo niveles séricos elevados de la misma. Los niveles fosfatasa alcalina se correlacionan con los niveles séricos de PTH y correlacionan con el grado de efectos histológicos del hiperparatiroidismo. La fosfatasa generalmente no está elevada en pacientes con osteodistrofia renal de bajo remodelamiento (13).

Los niveles séricos de fosfatasa alcalina se han usado para monitorizar el curso de pacientes con osteodistrofia renal de alto remodelamiento. El incremento de los niveles en pacientes con diálisis puede indicar el comportamiento de su enfermedad ósea así como la respuesta especialmente después de instalada la terapia con 1,25(OH<sub>2</sub>)D<sub>3</sub>. En el HPCMNSXXI fue realizado un estudio para determinar el tipo de remodelamiento óseo en pacientes pediátricos con IRCT en tratamiento sustitutivo tanto diálisis peritoneal como hemodiálisis, así como determinar si existe correlación alguna entre los niveles de PTH y fosfatasa alcalina sérica. Se incluyeron 48 pacientes, encontrándose alto remodelamiento en un 68% y la correlación de PTH con fosfatasa alcalina, se encontró una asociación estadísticamente significativa obteniendo un valor de  $r:0.746$  con valor de  $p < 0.0001$ . Encontrándose que valores de fosfatasa alcalina por arriba de 450U/l corresponden a osteodistrofia renal de alto remodelamiento y niveles por debajo de 270U/l a bajo remodelamiento óseo (16).

La biopsia de hueso constituye el estándar de oro para el diagnóstico de osteodistrofia renal, sin embargo este es un método invasivo, limitado en la práctica clínica (3%). La hipocalcemia es un hallazgo frecuente en pacientes con insuficiencia renal sin terapia de vitamina D, y puede ser resultado de una inadecuada ingesta, persistencia de hiperfosfatemia y niveles bajos de calcitriol (13), los niveles séricos de fósforo se encuentran incrementados cuando el filtrado glomerular disminuye por debajo de 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>, ya que disminuye la excreción urinaria de este (12,13), las determinaciones de fosfatasa alcalina pueden ayudar en el seguimiento y evaluación del niño con osteodistrofia renal.



los niveles séricos de fosfatasa alcalina se correlacionan bien con el comportamiento óseo y pueden ser usados para evaluar la respuesta a la terapia con calcitriol (12,13,14,15) .

El hiperparatiroidismo no controlado puede evolucionar hacia deformidad de los huesos, que son más evidentes mientras más joven se instala la insuficiencia renal, deslizamiento de las epífisis produciendo incapacidad física grave, debilidad muscular progresiva y calcificaciones fuera del esqueleto. Las localizaciones más frecuentes de estas calcificaciones son en conjuntiva, articulaciones y a nivel pulmonar y cardiaco. Las calcificaciones pulmonares pueden llevar a una enfermedad pulmonar restrictiva.(2).Las calcificaciones de tejidos blandos usualmente ocurren cuando los niveles séricos de fósforo se encuentran entre 8 y 9mg/dl, o cuando el producto de calcio-fósforo excede de 60 a 70 (12,13).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de la osteodistrofia renal de alto remodelamiento es la vitamina D3. La administración a dosis altas de manera intermitente es más efectivo que el tratamiento con dosis bajas diarias y es efectivo para la disminución de los niveles de PTH en los niños en hemodiálisis. La determinación de PTH no se realiza en todas las unidades y se sabe que los niveles de fosfatasa alcalina correlacionan con esta, y es un parámetro para el seguimiento de estos pacientes. El tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica en los niños es el trasplante renal.

La lesión adinámica ha incrementado sobretodo en los últimos años (18) hasta en un 42% en los pacientes en hemodiálisis (19) y un 43% en los pacientes en diálisis (20). Es importante determinar la naturaleza de la osteodistrofia renal preexistente al trasplante, ya que en los pacientes con osteomalacia la resolución de la enfermedad ósea ocurre en el 81% en el 1er año post trasplante y en todos a los 2 años, en contraste la osteitis fibrosa se resuelve lentamente observándose persistencia de esta lesión en el 55% de los trasplantados aun un año del trasplante y a dos años la mitad de los pacientes pueden tener evidencia de osteitis fibrosa leve (21).

De aquí el interés de conocer la evolución de la osteodistrofia renal de alto remodelamiento en niños en hemodiálisis crónica, por más de 6 meses y tratados con calcitriol vía oral.

## JUSTIFICACIÓN

El número de casos nuevos de insuficiencia renal terminal al año en el servicio de nefrología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional es alrededor de 30 niños y se ha ido incrementando cada año. En este hospital se cuenta con un programa de hemodiálisis crónica con un promedio de 15 pacientes. El tratamiento del hiperparatiroidismo secundario ayuda a mejorar la velocidad de crecimiento así como a evitar complicaciones como deformidades óseas y deslizamiento de epífisis que son incapacitantes y otras que pueden ser incluso mortales como las calcificaciones pulmonares o cardíacas.

Con los avances tecnológicos se ha logrado aumentar la sobrevida de los niños en hemodiálisis. Muchos niños en este tratamiento se trasplantan sin embargo un 50% permanece en este programa por más de 6 meses. El hiperparatiroidismo no controlado tiene complicaciones graves a largo plazo. Con este estudio sabremos la frecuencia de osteodistrofia de alto remodelamiento en niños en hemodiálisis, y la respuesta al calcitriol administrado en bolos intermitentes por vía oral ha sido efectiva para el control del hiperparatiroidismo.

Con esta información se podrá investigar si a estos pacientes en hemodiálisis por más de 6 meses requieren un tratamiento más intensivo o bien la administración de otros medicamentos, como los análogos de la vitamina D podrían ser mejores alternativas para el control del hiperparatiroidismo secundario.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO

- Conocer la evolución de la osteodistrofia renal en niños en hemodiálisis crónica, por más de 6 meses y tratados con calcitriol oral administrado en bolos de manera intermitente.

### OBJETIVO ESPECIFICO

- Determinar la frecuencia de osteodistrofia renal de alto remodelamiento en niños en hemodiálisis por más de 6 meses de tratamiento.
- Determinar la frecuencia en que los niños en hemodiálisis por más de 6 meses que reciben bolos de calcitriol intermitente por vía oral desarrollan osteodistrofia renal de bajo remodelamiento óseo.
- Establecer en cuanto tiempo la administración de bolos de calcitriol intermitente disminuye los niveles de fosfatasa alcalina por debajo de 450U/l.

## MATERIAL Y METODOS

De Enero del 2000 a Enero del 2004, se revisaron las listas de ingreso a programa de hemodiálisis del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Se incluyeron niños con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis, menores de 16 años de edad, mayores de 23 meses de edad, mínimo seis meses de tratamiento en hemodiálisis, y que cursaron con osteodistrofia renal de alto remodelamiento óseo.

No se incluyeron pacientes que cursaran con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático y enfermedades hepáticas. Se documentó la fecha de ingreso a hemodiálisis, el tiempo de evolución con insuficiencia renal crónica terminal y la etiología, los niveles séricos iniciales de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina e índice de calcio por fósforo, y posteriormente de manera trimestral y se registró la dosis de calcitriol administrada de forma mensual y a partir de ésta la dosis semana. La osteodistrofia renal se clasificó de acuerdo a los niveles de fosfatasa alcalina, considerándose osteodistrofia de alto remodelamiento cuando los niveles de fosfatasa alcalina estuvieran por arriba de 450U/l, hiperparatiroidismo controlado cuando los niveles de fosfatasa alcalina se encontraron entre 271 y 449U/l y osteodistrofia de bajo remodelamiento cuando los niveles de fosfatasa alcalina estuvieran por debajo de 270U/l.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva se utilizaron medidas de resumen, frecuencias y proporciones. De acuerdo a los resultados se compararon los pacientes con antecedente de trasplante y los que no tenían dicho antecedente el tiempo de evolución de la insuficiencia renal, tiempo en hemodiálisis, con U de Mann Whitney, y el comportamiento de la fosfatasa alcalina inicial, a los 12 meses y a los 24 meses con prueba de Friedman; y la proporción de los pacientes con respuesta a tratamiento evaluada como disminución de la fosfatasa alcalina con prueba de Fisher.

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 103 expedientes de los pacientes que ingresaron al programa de hemodiálisis durante el período comprendido de enero del 2000 a enero del 2004, encontrándose que 15 pacientes presentaban osteodistrofia renal de alto remodelamiento óseo (14.5%). De estos el 73.5% correspondió al sexo masculino y el restante 26.7% al femenino (Gráfica 1). La mediana de la edad fue de 12 años, variando de 3 a 16 años. La etiología de la IRCT correspondió a rechazo al injerto renal en un 46.7% de los casos, seguido por la malformación de la vía urinaria en un 33.3% (Gráfica 2). La mediana obtenida del tiempo de evolución de la insuficiencia renal terminal fue de 59 meses, con un mínimo de 16 meses y un máximo de 199. La mediana del tiempo de permanencia en hemodiálisis fue de 23 meses, con mínimo de 6 meses y un máximo de 92 meses. Dos pacientes fallecieron a los 24 meses de evolución, uno por choque séptico secundario a endocarditis bacteriana y el otro por falla cardíaca, 2 más cambiaron de adscripción a los 3 y 18 meses de su evolución.

De estos 15 pacientes que se encontraban con osteodistrofia renal de alto remodelamiento óseo la mediana inicial de la fosfatasa alcalina fue de 540U/l y la fosfatasa final al término del seguimiento del estudio de 403U/l, con un valor de  $p = 0.593$  no siendo esta significativa, para el calcio la mediana inicial fue de 9.6mg/dl, y la final de 9.5mg/dl, en lo que respecta al fósforo la inicial es de 4.3mg/ y la final de 6.2mg/dl, correspondiente al índice de calcio/fósforo la mediana inicial fue de

41 y la final 58 (Tabla 1), al inicio del seguimiento encontramos que el 80% de los pacientes se encontraban recibiendo calcitriol oral en pulsos y al finalizar este el 93.3% continuaba con calcitriol en pulsos (Grafica 3). La dosis promedio de calcitriol oral requerido para el tratamiento de la osteodistrofia renal fue de  $4.8 \pm 0.67$ mcg semanal. El 40% (6) de estos pacientes mejoraron sus niveles de fosfatasa alcalina a los 7 meses de tratamiento y solo un 20% (3), lograron control del hiperparatiroidismo secundario con niveles de fosfatasa alcalina por debajo de 450U/l, a un promedio de 18 meses del tratamiento con calcitriol en pulsos orales; con porcentaje de reducción de hasta 99.8%, 28% y 17% en aquellos pacientes en los cuales se logro control del hiperparatiroidismo secundario, y en aquellos en los cuales se observo mejoría la reducción de los niveles de fosfatasa alcalina fue en promedio del 66% (Grafica 4).

#### **ANALISIS DEL ANTECEDENTE DE TRASPLANTE COMO FACTOR DE RIESGO.**

Dado que en nuestra población encontramos un 46.7% de pacientes con antecedente de trasplante, se realizó un análisis secundario para determinar si el comportamiento de la fosfatasa alcalina, la dosis de calcitriol así como la respuesta al tratamiento fue diferente entre los que tuvieron este antecedente y los que no. Se excluyó un paciente dado la presencia de alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático.

Las medianas de los niveles de fosfatasa alcalina en los pacientes sin antecedente de trasplante renal hubo un incremento de éstos a los 6 meses de evolución de un 24% observándose decremento a llegar a valores iniciales a los 24 meses de



evolución. En los pacientes con antecedente de trasplante renal las medianas de los niveles de fosfatasa alcalina se incrementaron de manera paulatina en un 163% al final de la evolución. (Tabla 2)

La mediana de la dosis de calcitriol en los pacientes sin antecedente de trasplante renal fue de 4.69 mcg/semanal, incrementándose hasta 5.15mcg/semanal a los 6 meses, disminuyéndose a los 9 meses a 0.94mcg/sem e incrementándose posteriormente hasta los valores iniciales a los 21 meses y a los 24 meses recibían la mitad de la dosis inicial. En los pacientes con antecedente de trasplante la mediana de la dosis de calcitriol inicial fue de 1.88 mcg/semanal la mediana de la dosis fue de 7.03mcg/semanal a los 15 meses con decremento a 4.22mcg/semanal a los 24 meses. (Tabla 3)

De los 3 pacientes que tuvieron disminución de los niveles de fosfatasa alcalina 2 tenían el antecedente de trasplante renal, y en los 11 que no hubo descenso 6 no tenían antecedente de trasplante renal. No encontrando una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 4)

#### **ANALISIS EN CUANTO AL TIEMPO DE EVOLUCION DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.**

La mediana de tiempo de evolución de la insuficiencia renal crónica en los pacientes con antecedente de trasplante fue de 63 meses comparada con los que no tuvieron antecedente de trasplante de 39 meses. Aunque no hubo una diferencial estadísticamente significativa entre estas medianas, se observa que los pacientes con antecedente de trasplante tuvieron mayor tiempo de evolución de la insuficiencia renal. Por lo anterior se realizó una análisis comparando los niveles de fosfatasa alcalina, la dosis de calcitriol y la respuesta al tratamiento.

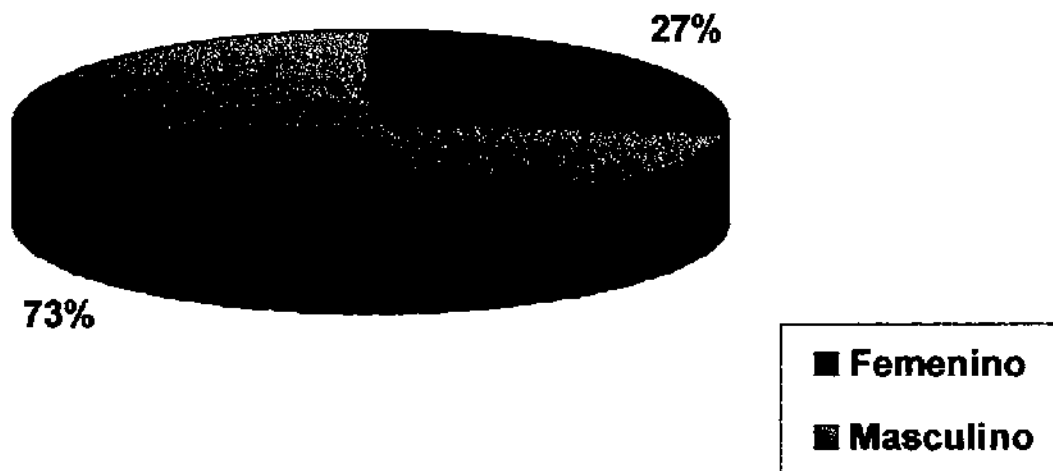
Se dividieron para este fin en dos grupos los tenían mas de 5 años de evolución de la insuficiencia renal crónica y aquellos que tenían menos de 5 años.

En los que la evolución fue menor de 5 años la mediana de la fosfatasa alcalina inicial fue de 532U/L con un máximo de 958U/L a los 21 meses de evolución y un decremento al final de esta de 784U/L. Aunque en ambos grupos hubo un incremento paulatino hasta los 21 meses las medianas de la fosfatasa alcalina fueron mayores en el grupo de más de 5 años de evolución en algunas ocasiones hasta el doble y al final la mediana de los 24 meses fue alrededor de la mitad de la mediana de la fosfatasa alcalina del grupo de menos de 5 años de evolución. (Tabla 5)

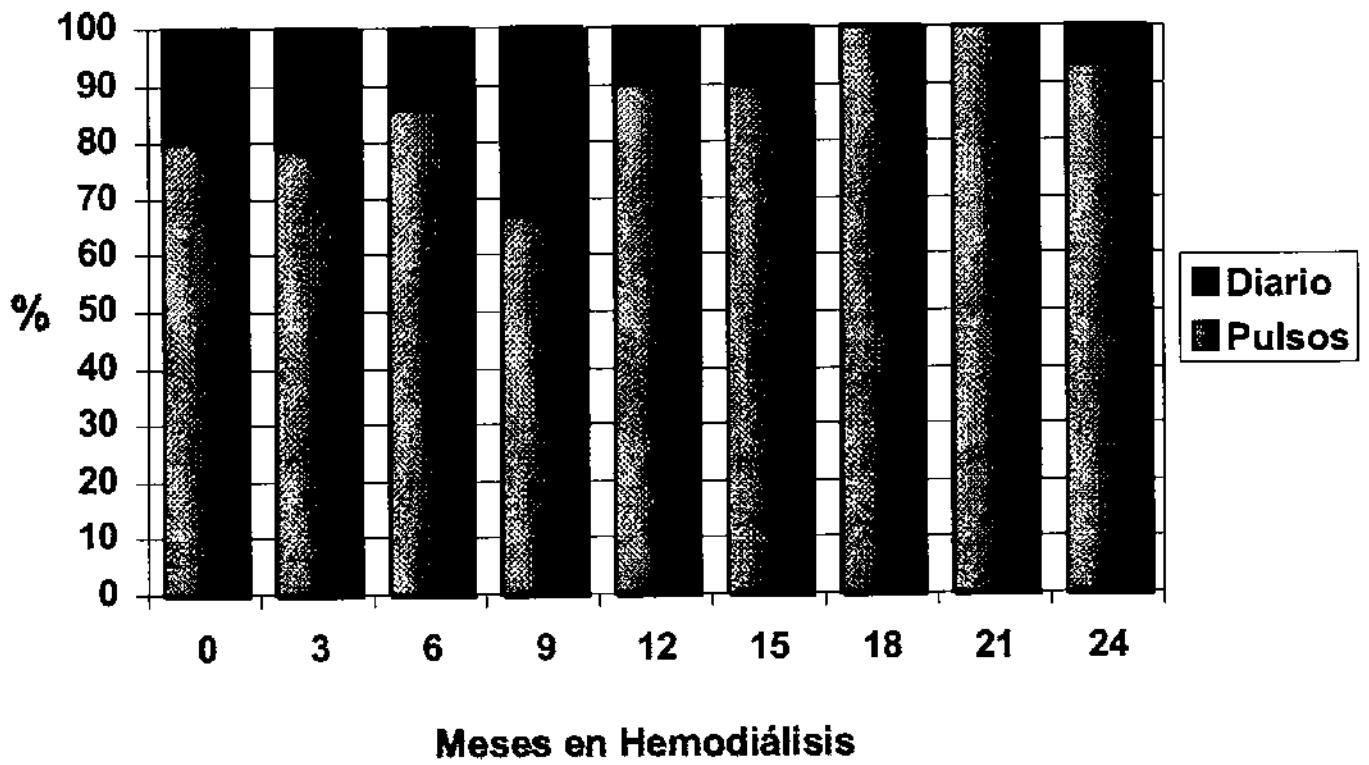
La mediana de la dosis de calcitriol en el grupo de menos de 5 años de evolución fue de 3.28 mcg/semanal al inicio con incremento de la dosis a 5.63mcg/semanal a los 9 meses de tratamiento y a 6.56mcg/semanal a los 15 meses, con una reducción al final a 1.88mcg/semanal. La mediana de la dosis de calcitriol requeridas en el grupo con una evolución mayor de 5 años inicial fue de 0.94mcg/semanal incrementándose hasta 4.22mcg/semanal a los 15 meses de tratamiento y al finalizar este de 2.81mcg/semanal. (Tabla 6)

De los 3 pacientes con respuesta al tratamiento con calcitriol 2 de ellos correspondieron al grupo de más de 5 años de evolución de la insuficiencia renal y en aquellos en los que no hubo respuesta 7 tenían menos de 5 años de evolución, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 7)

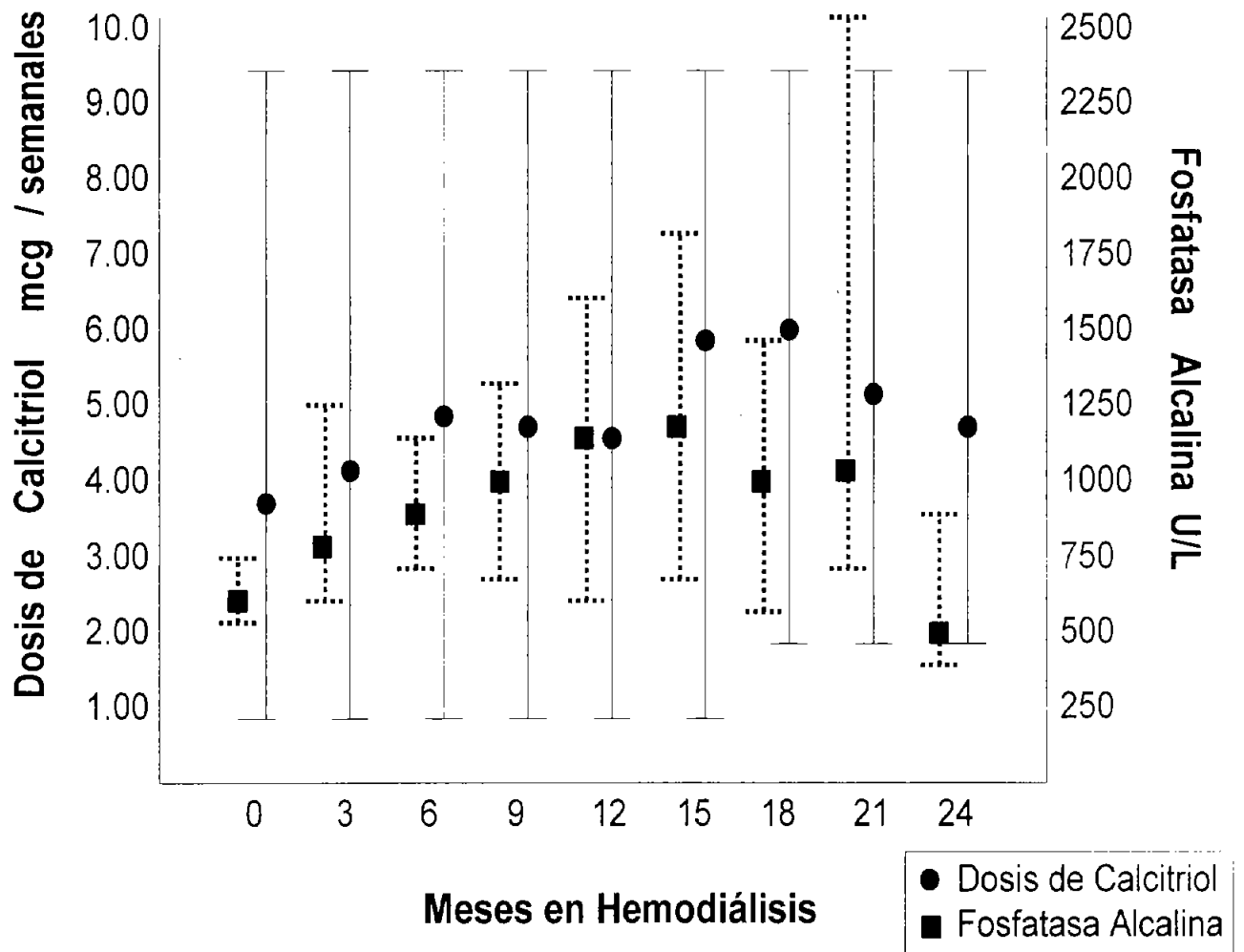
**Gráfica 1. Distribución por sexo**



**Gráfica 3. Porcentaje de pacientes con Calcitriol diario y en pulsos**



**Gráfica 4. Dosis de Calcitriol y Niveles de Fosfatasa Alcalina**



**Tabla 1. Medianas de Calcio, Fósforo, Índice Ca/P, Fosfatasa Alcalina y dosis de Calcitriol en relación a los meses en Hemodiálisis.**

<b>MEDIANA</b> (mín.- máx.)	<b>0</b> <b>Meses</b>	<b>3</b> <b>Meses</b>	<b>6</b> <b>meses</b>	<b>9</b> <b>Meses</b>	<b>12</b> <b>meses</b>	<b>15</b> <b>meses</b>	<b>18</b> <b>meses</b>	<b>21</b> <b>meses</b>	<b>24</b> <b>meses</b>
<b>CALCIO</b> (mg/dl)	<b>9.6</b> (7.6-11.9)	<b>9.1</b> (7.8-12.1)	<b>9.2</b> (6.8-10.9)	<b>8.8</b> (7.0-10.1)	<b>8.9</b> (8.4-11.9)	<b>8.9</b> (6.6-10.5)	<b>9.5</b> (7.5-10.6)	<b>9.1</b> (8.0-11.8)	<b>9.5</b> (8.7-8.7)
<b>FOSFORO</b> (mg/dl)	<b>4.3</b> (3.2-8.0)	<b>3.8</b> (2.6-8.1)	<b>4.6</b> (1.9-8.6)	<b>3.7</b> (1.6-5.1)	<b>3.1</b> (2.5-4.5)	<b>4.1</b> (3.1-6.5)	<b>4.5</b> (3.6-6.0)	<b>6.5</b> (3.2-8.6)	<b>6.2</b> (1.1-7.9)
<b>INDICE</b> <b>Ca/P</b>	<b>41</b> (13-71)	<b>34</b> (25-93)	<b>37</b> (18-78)	<b>31</b> (16-50)	<b>31</b> (21-38)	<b>40</b> (26-71)	<b>42</b> (24-60)	<b>59</b> (29-69)	<b>58</b> (12-63)
<b>FOSFATASA</b> <b>ALCALINA</b> (U/L)	<b>540</b> (355-3142)	<b>716</b> (219-3430)	<b>762</b> (327-2362)	<b>888</b> (283-4162)	<b>1059</b> (424-2982)	<b>1092</b> (519-4283)	<b>881</b> (362-6436)	<b>989</b> (332-3521)	<b>403</b> (288-784)
<b>DOSIS DE</b> <b>CALCITRIOL</b> (mcg/sem)	<b>3.78</b> (0.94-9.38)	<b>4.28</b> (0.94-9.38)	<b>4.75</b> (0.94-9.38)	<b>4.59</b> (0.94-9.38)	<b>4.50</b> (0.94-9.38)	<b>5.81</b> (0.94-9.38)	<b>5.85</b> (1.88-9.38)	<b>5.25</b> (1.88-9.38)	<b>4.68</b> (1.88-9.38)

**TABLA 2. Antecedente de Trasplante Renal y Medianas de Fosfatasa Alcalina**

MEDIANA Fosfatasa alcalina (U/L)	0 Meses	3 Meses	6 meses	9 Meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses
Sin trasplante	590	647	736	742	491	704	427	958	593
Con trasplante	492	688	764	950	1085	1411	1102	1294	-

**TABLA 3. Antecedente de Trasplante Renal y Mediana de la Dosis de Calcitriol**

MEDIANA Dosis de Calcitriol (mcg/sem)	0 Meses	3 Meses	6 meses	9 Meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses
Sin trasplante	4.69	4.68	5.15	.94	1.88	3.75	4.69	4.22	2.81
Con trasplante	1.88	2.81	3.75	6.09	5.63	7.03	6.09	4.22	-

**TABLA 4. Antecedente de Trasplante Renal y Respuesta al Calcitriol**

	Con respuesta	Sin respuesta	TOTAL
Con trasplante	2	5	7
Sin trasplante	1	6	7
TOTAL	3	11	14

**TABLA 5. Tiempo de Evolución de la Insuficiencia Renal Crónica y las Medianas de Fosfatasa Alcalina**

Mediana de Fosfatasa Alcalina (U/L)	0 Meses	3 Meses	6 meses	9 Meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses
< 5 años	532	688	713	709	578	756	769	958	784
> 5 años	513	764	874	1003	1218	1411	819	989	403

**TABLA 6. Tiempo de Evolución de la Insuficiencia Renal Crónica y Dosis de Calcitriol**

Mediana de la dosis de Calcitriol (mcg/sem)	0 Meses	3 Meses	6 meses	9 Meses	12 meses	15 meses	18 meses	21 meses	24 meses
< 5 años	3.28	4.22	5.15	5.63	5.16	6.09	6.56	1.88	1.88
> 5 años	.94	1.41	1.88	0.94	1.88	4.22	4.22	4.22	2.81

**TABLA 7. Tiempo de Evolución de la Insuficiencia Renal Crónica y Respuesta al Tratamiento con Calcitriol**

	Con respuesta	Sin respuesta	TOTAL
< 5 años	1	7	8
> 5 años	2	4	6
	3	11	14



## DISCUSION

Salusky y Goodman refieren que la prevalencia de lesiones de bajo remodelamiento óseo están en incremento (21) de un 32% reportado por Torres (22) hasta un 43% por Thomas Weinreich en pacientes en hemodiálisis (19), comparadas con las de alto remodelamiento. Estos hallazgos contrastan con lo reportado en el pasado. Torres y col demuestran que la lesión adinámica está presente en hasta un 40% de los pacientes antes del inicio de la diálisis (21).

Actualmente se reporta que un 35% de los pacientes en hemodiálisis cursan con lesiones de alto remodelamiento óseo (18), en nuestra población de estudio fue de un 14.5% aun más bajo de lo reportando en la literatura, lo cual apoya que la lesión de bajo remodelamiento óseo cada vez es más frecuente. Los factores involucrados, en la patogénesis de la lesión adinámica son el uso de grandes dosis de carbonato de calcio como quelante de fósforo, y el tratamiento intensivo con esteroides de la vitamina D, ya que a través del tiempo estas terapéuticas se han ido intensificando suprimiendo la actividad osteoblástica y osteoclastica, consideramos que estos factores han contribuido al incremento de la lesión adinámica. La etiología de la insuficiencia renal en nuestro estudio correspondió al rechazo al injerto renal en un 46.7%, seguido por las malformaciones de la vía urinaria, en contraste con el reporte de Cano-Delucchi donde las glomerulopatías ocupan el 1er lugar en su grupo pediátrico (24). El trasplante renal corrige muchos de los trastornos en el metabolismo del calcio y fósforo

asociados con la insuficiencia renal terminal, sin embargo son más susceptibles a complicaciones esqueléticas, particularmente osteopenia y fracturas a causa de la osteoporosis, principalmente por el empleo de esteroides (20). Considerando que el 46.7% nuestros niños ya habían sido previamente trasplantados se realizó el análisis en el grupo de pacientes con antecedente de trasplante renal y los que no lo tenían. La mediana de los niveles de fosfatasa alcalina se mantuvieron constantemente más elevados en los pacientes con antecedente de trasplante renal a pesar de haber recibido mayores dosis de calcitriol. No encontramos diferencia estadísticamente significativa en la fosfatasa alcalina en el grupo de pacientes con antecedentes de trasplante renal y aquellos que no lo tenían, ni en la dosis administrada de calcitriol y en la respuesta al calcitriol. Al no poderse explicar este comportamiento con las dosis de calcitriol recibidas y dado que la mediana del tiempo de evolución fue mayor (63 vs 39), se realizó un análisis por tiempo, aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre estas medianas, se observa que los pacientes con antecedente de trasplante renal tuvieron mayor tiempo de evolución de la insuficiencia renal. Los niveles de fosfatasa alcalina fueron persistentemente mayores en el grupo de más de 5 años de evolución de la enfermedad, comparados con los niveles de los que tenían menos tiempo, esto se podría explicar porque el grupo de más de 5 años de evolución de la enfermedad recibió menos dosis de calcitriol comparativamente. El grupo de edad reportado por Cano-Delucchi fue de 2 a 14 años, siendo similar al nuestro de 3 a 16 años con una mediana de 12 años (24).

La terapia con calcitriol intermitente disminuye la actividad osteoblástica y osteoclástica con el consecuente decremento de los niveles de PTH, más del

40% de los pacientes desarrollan hueso adinámico después de 12 meses de terapia en pulsos de acuerdo a lo reportado por Salusky (21), en nuestro estudio ninguno de nuestros pacientes desarrollo lesión de bajo remodelamiento, probablemente porque las dosis que se utilizaron en nuestra población fuerón más bajas a las reportadas por Salusky .

El 40% de ellos mejoraron sus niveles de fosfatasa alcalina en relación al parámetro inicial en hasta un 66% a los 7 meses de tratamiento, y un 20% logro control del hiperparatiroidismo secundario a un promedio de 18 meses de iniciado el tratamiento con calcitriol vía oral en pulsos.

La dosis promedio de calcitriol oral requerido para el tratamiento de la osteodistrofia fue de  $4.8 \pm 0.67$ mcg semanal , reportándose por Peng y cols con dosis de 2mcg a 10mcg por semana, para lograr supresión de la PTH (23), reportándose por Salusky (2) dosis desde 1 a 2mcg a 10.5 a 12mcg/semanal, ajustándose de acuerdo a los niveles de fósforo y calcio, considerandose por lo tal que estamos empleando una dosis dentro de lo reportado en la literatura.

La hipercalcemia es uno de los principales efectos secundarios de la terapia con calcitriol, encontrándose en un 9.8% de todos los niveles de calcio determinados, reportándose en la literatura un 10% de episodios de hipercalcemia también en población pediátrica (24), y a lo reportado por Martín y cols en la población adulta y encontrándose episodios de hiperfosfatemia de manera similar (9.8%).

## CONCLUSIONES

El 14.5% de los niños en Hemodiálisis presentaron osteodistrofia renal de alto remodelamiento óseo, con una mediana de tiempo de permanencia en hemodiálisis de 23 meses.

De los pacientes con osteodistrofia renal de alto remodelamiento y que se encontraban recibiendo calcitriol en pulsos ninguno de ellos desarrollo lesión de bajo remodelamiento óseo.

El 40% de nuestros pacientes mejoraron sus niveles de fosfatasa alcalina a los 7 meses de tratamiento y solo un 20% lograron control del hiperparatiroidismo secundario con niveles de fosfatasa alcalina por debajo de 450U/L, a un promedio de 18 meses del tratamiento con calcitriol en pulsos orales.

La dosis de calcitriol oral en pulsos semanales requerida para el tratamiento de la osteodistrofia fue de  $4.8 \pm 0.67$ mcg/semanal pero las dosis máximas alcanzadas en nuestro estudio fueron del 50% menor comparado con lo reportado en la literatura.

Ni el antecedente de trasplante renal, ni el tiempo de evolución parecen haber tenido influencia en los niveles de fosfatasa alcalina, los pacientes que tuvieron mayores niveles de fosfatasa alcalina recibieron menor dosis de calcitriol.

Con base a lo anterior consideramos que se debe ser más agresivo en el manejo desde q se detecta la osteodistrofia renal de alto remodelamiento. Para evitar las complicaciones como calcifilaxis, y calcificaciones extraesqueléticas y prevenir las

lesiones de bajo remodelamiento, es importante ajustar las dosis de calcitriol en base a los niveles de PTH o fosfatasa alcalina.

<b>BIBLIOGRAFIA</b>
---------------------

1. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal Osteodystrophy. N Engl J Med, 1995; 333: 166-174.
2. Sanchez Cheryl P., Goodman William G, Salusky Isidro . Osteodystrophy. en Barrat AH, Pediatric Nephrology. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999;1235.
3. Salusky IB, Coburn JW, Brill J, et Al. Bone diseases in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD. Kidney Int 1988; 33:975-982.
4. Sherard DJ, Pei N, Maloney MA, Greenwood C, Manel A: The spectrum of bone disease in end stage renal failure – an evolving disorder. Kidney Int., 1993; 43: 436-42.
5. Chantler C, Donckerwolcke RA, Brunner FP, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europa. Proc EDTA 1977; 14:70-112.
6. Chesney RW, Moorthy AV, Eisman JA, et Al. Increased growth after long term oral 1 alfa, 25-vitamin D3 in childhood renal osteodystrophy. N Engl J Med 1978; 298:238-242.
7. Lagman CB, Mazur AT, Baron R, et. Al. 23-hidroxyvitamin D3 (calcifediol) therapy of juvenile renal osteodystrophy: beneficial effect on linear growth velocity. J Peadiatr 1982;100: 815-20.

8. Martin KJ, Bullal HS, Domoto DT, et. Al. Pulse oral calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: preliminary observations. *Am J Kidney Dis* 1992;19: 540-5.
9. Klaus G, Mehls O, Hinderrer J, et. Al. Is intermittent oral calcitriol safe and effective in renal secondary hyperparathyroidism? *Lancet* 1991; 337:800-1.
10. York PC, Pei N, Hercz G: Approach to the patient with suspected renal osteodystrophy including indications for bone biopsy, en "Renal Osteodystrophy" Bushinsky DA, Eds. Lippincott Raven Philadelphia, 1998; 265-82.
11. Jorava C. Annay VR, Salqueria M, Palma A: Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant*, 1996; 11 (Supl 13): 43-6.
12. Salusky IB, Osteodistrofia renal en niños . *Arch Latin Nefr. Ped* 2002; 2: 39-53.
13. David A. Bushinsky, M.D. *Renal Osteodystrophy*, Lippincott, Raven 1998; 283-297.
14. Roe, Simon, Cassidy, Michael , J.D. Diagnosis and monitoring of renal osteodystrophy, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2000; 9: 675-681.
15. Salusky IB ,Goodman W, Skeletal response to intermittent calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1996; 49: S135-S139.
16. Cortes LJ, Mendoza GL, Morales NA, Aguilar KA, Osteodistrofia renal en el paciente pediátrico con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo, Tesis de Especialidad; 2003.

17. Spasovski GB, Verbotes RJ., Best GJ. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003; 6: 1159-1166.
18. Santoso, Djoko I., Yogiartoro, Moh, Tomino. Osteodystrophy in Indonesian haemodialysis patients. *Nephrology*. 2003, 10; 261-265.
19. Weinreich, Thomas. Prevention of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis. *Kidney International*, 1998; 12: 2226-2233.
20. Gary G. Singer, James A. Delmez. Effects of renal transplantation on bone and mineral metabolism, en "Renal Osteodystrophy " Bushinsky DA. Lippincott Raven Philadelphia, 1998; 473-493.
21. Salusky IB, Goodman W. The management of renal osteodystrophy. *Pediatric Nephrology*, 1996; 9: 651 – 652.
22. Torres A., Lorenzo V., Hernández D. Bone disease in predialysis , hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of better bone response to PTH. *Kidney International* .1995; 47: 1434 – 1442.
23. Mazess LE, A review of intravenous versus oral vitamin D hormone therapy in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology*, 2003; 59: 319 – 325.
24. Cano , Delucchi, Wolff R, Fuentes A. Calcitriol oral pulse therapy in children with renal osteodystrophy. *Pediatric Nephrology*, 1995; 9: 606 – 608.