

11237
205
110



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA



"EL EFECTO DE 1, 25 - DIHIDROXICOLECALCIFEROL SOBRE LA INSULINA EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA"

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P r e s e n t a :

Dr. Fidencio Enrique de Jesús Monforte Contreras



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1986



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.- OBJETIVO | 1 |
| 2.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS | 2 |
| 3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 4 |
| 4.- HIPOTESIS | 5 |
| 5.- MATERIAL Y METODOS | 6 |
| 6.- RESULTADOS | 9 |
| 7.- TABLAS Y GRAFICAS | 11 |
| 8.- DISCUSION | 16 |
| 9.- CONCLUSIONES | 20 |
| 10.- BIBLIOGRAFIA | 21 |

OBJETIVO

DEMOSTRAR QUE CON EL USO DE 1,25-DIHIROXICOLECALCIFEROL EN-
EL NIÑO CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, SE INCREMENTAN LOS-
NIVELES SÉRICOS DE INSULINA.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es una entidad que independientemente de su génesis, condiciona una serie de alteraciones bioquímicas que dan por resultado un proceso patológico generalizado.

Se conocen algunas medidas terapéuticas que se han utilizado para mejorar la homeostasis y condiciones generales del niño con insuficiencia renal crónica. Los procesos dialíticos en sus diferentes modalidades, permiten mejorar la dieta al mismo tiempo que corrigen la acidosis metabólica (1), los esteroides anabólicos mejoran la utilización de la glucosa (2). Desde hace 10 años se utiliza con éxito, como parte del tratamiento del paciente con insuficiencia renal crónica, la vitamina D3 (1,3,5), la cual permite substituir la falta de producción renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25 (OH) 2 D3).

Se sabe que los pacientes con insuficiencia renal crónica cursan con múltiples alteraciones endócrinas, entre las que resaltan las relacionadas con hormona paratiroidea, hormona de crecimiento, insulina y hormonas sexuales (1,3,5-7), y que se manifiestan por osteodistrofia renal, retardo en el crecimiento, intolerancia a la glucosa y retardo en el desarrollo sexual, atribuidos entre otros, a la uremia, desbalance mineral, etc.

Hoy en día se conoce que existen receptores para 1,25 (OH) D3 en diferentes sitios del organismo (8-14), incluyendo glándulas endócrinas ya que se han encontrado en hipófi-

sis, paratiroides, páncreas y gónadas, e incluso se ha pensado que este metabolito juega un papel importante en la regulación hormonal de los mamíferos.

En lo que respecta a la insulina, trabajos realizados en animales (8,9,12), demuestran que la deficiencia de vitamina D inhibe la secreción pancreática de insulina hasta en un 50 % de la producción normal y que la repleción de esta vitamina con el empleo de 1,25 (OH)₂ D₃, incrementa la insulina sérica sin modificaciones en la secreción de glucagon.

La participación de 1,25 (OH)₂ D₃ sobre la regulación hormonal en humanos, se estudió en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a Insuficiencia Renal Crónica (1,3,5,6,15), se observó efecto directo de este metabolito bloqueando la producción de hormona paratiroidea, sin embargo, en pacientes con raquitismo resistente a vitamina D₃, en los que se sabe existe defecto de receptores a 1,25 (OH)₂ D₃ a nivel intestinal, óseo y renal, no se observaron modificaciones en la secreción hormonal cuando recibieron tratamiento con 1,25 (OH)₂ D₃, considerándose que el defecto de receptores en esta patología puede ser generalizado (16).

Los estudios recientes demuestran que en el niño con insuficiencia renal crónica, la falta de producción renal de 1,25 (OH)₂ D₃, es el principal factor en el desarrollo de la osteodistrofia renal y el retardo en el crecimiento, ya que el tratamiento substitutivo con este metabolito corrige la osteodistrofia renal y mejora en forma importante al crecimiento (6).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conocimiento actual de la existencia de receptores a 1,25-dihidroxicolecalciferol en diferentes glándulas endócrinas en los mamíferos, que se evidencian por la respuesta inhibitoria o estimuladora de estos tejidos, ante la presencia de dicho metabolito tanto en animales como en humanos y considerando que el niño con insuficiencia renal crónica cursa con múltiples alteraciones endócrinas concomitantes con deficiente síntesis de 1,25-dihidroxicolecalciferol, hacen suponer que el tratamiento substitutivo con este metabolito, bloqueará o estimulará la producción hormonal dependiendo del receptor, con lo que se corregirá o por lo menos mejorará la homeostasis hormonal, permitiendo un mejor crecimiento y desarrollo corporal del niño con Insuficiencia Renal Crónica.

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE NULIDAD (H₀).

La administración de 1,25-dihidroxicolecalciferol a niños con Insuficiencia Renal Crónica, no modifica la concentración sérica de insulina.

HIPOTESIS ALTERNA (H₁).

La administración de 1,25-dihidroxicolecalciferol a niños con Insuficiencia Renal Crónica, incrementa la concentración sérica de insulina.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 15 pacientes del Servicio de Nefrología Padiátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, durante los meses de agosto y septiembre de 1985, con edades que fluctuaron entre los 9 y 14 años, con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica, sin tomarse en cuenta la causa etiológica, en programa de Diálisis Peritoneal Intermitente, con manifestaciones de retardo en el crecimiento corporal, edad ósea y maduración sexual, sin alteraciones endócrinas previas a la Insuficiencia Renal Crónica.

A todos los pacientes se les determinó previo al tratamiento, al mes y 2 meses, niveles séricos de Insulina por Radio Inmuno Ensayo y de Calcio, en el Laboratorio de Hormonas del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades y en el Laboratorio Central del Hospital General Centro Médico La Raza respectivamente.

Al inicio y al final del estudio se midieron la talla y el peso, se valoró el grado de desarrollo sexual en base al criterio establecido por Tanner ^(17,18) y se practicó valoración Radiológica de la edad ósea a todos los pacientes en el Servicio de Radiología del Hospital General Centro Médico La Raza, donde se emitió el dictamen oficial sobre tal punto.

La dosis de 1,25-Dihidroxicolecalciferol fué de 30 ng/kg/día, máximo 1 mcg al día durante todo el tiempo del estudio. Ante los posibles riesgos de hipercalcemia, la valoración del cal-

cio sérico se tomó como regulador de la dosificación del medicamento.

Los familiares fueron informados de los efectos benéficos del medicamento y se solicitó autorización por escrito.

Los datos obtenidos, fueron sometidos a análisis estadísticos con la "t" de Student para grupos pareados y correlación con la "r" de Pearson.

RESULTADOS

Iniciaron el estudio un total de 16 pacientes, de los cuales, uno falleció por Crisis Hipertensiva y Edema Pulmonar Agudo, refractaria al tratamiento con diuréticos, diálisis peritoneal, antihipertensivos, etc. Los 15 restantes no presentaron mayor problema y completaron el estudio. 8 fueron del sexo femenino (53.33 %) y 7 varones (46.66 %), las edades fluctuaron entre los 9 y 14 años con una media de 12 ± 2.22 años. El peso inicial se encontró en todos los casos por debajo de la percentila 50 para su edad, en 2 en la 25, en otros 2 entre la 3 y 10 y en los restantes por debajo de la percentila 3, situación que no se modificó al finalizar el estudio. En cuanto a la talla, ésta también se encontró en todos los casos por debajo de la percentila 50 para su edad, 2 se encontraron en la 25, 3 entre la 3 y 10 y los restantes por debajo de la percentila 3, lo cual tampoco se modificó. El desarrollo sexual, en base al criterio establecido por Tanner (17,18), fué inferior al correspondiente a su edad en todos los casos y tampoco observamos modificaciones al término del estudio. La edad ósea fué inferior a la cronológica en todos los casos, y no ocurrió cambio después de 2 meses de tratamiento. En todos los casos se observó desmineralización ósea que no sufrió cambios al finalizar el estudio. En cuanto a los resultados de laboratorio, observamos que los niveles séricos de Insulina al iniciar el estudio tuvieron una media de 4.17 ± 1.54 uU/ml, que son discretamente inferiores a

los valores referidos como normales en adultos ⁽¹⁹⁾. Al mes — del estudio, se observó incremento del nivel sérico de Insulina con una media de 4.92 ± 1.12 uU/ml, que no fué diferente al observado inicialmente. Al finalizar el estudio los valores — alcanzaron una media de 5.35 ± 1.84 uU/ml, que estadísticamente son mayores a los iniciales con un valor de "t" de — — — 2.92 y una $p \leq 0.02$, como se muestra en la tabla 1 y las gráficas 1,2,3.

En ningún caso se observó hipercalcemia inicial, al mes o a — los 2 meses de tratamiento. El valor medio de calcio sérico — inicial fué de 8.77 ± 1.59 mg %, al mes de tratamiento de — — 8.14 \pm 1.48 mg % y al finalizar los 2 meses del estudio de — — 8.15 \pm 1.55 mg %, los cuales no son diferentes entre sí.

Se correlacionaron los niveles séricos de calcio e Insulina tanto al inicio como al finalizar el estudio, no observándose dependencia entre las 2 variables ($r = 0.29$ y $r = 0.27$ respectivamente).

T A B L A 1

| NIVELES SERICOS DE INSULINA EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA - RENAL CRONICA | | |
|---|--------------------|----------------------|
| PACIENTE | INSULINA uU/ml (A) | INSULINA uU/ml (B) * |
| 1 | 3.95 | 7.6 |
| 2 | 4.15 | 4.65 |
| 3 | 4.9 | 5.95 |
| 4 | 4.7 | 9.35 |
| 5 | 6.7 | 4.1 |
| 6 | 7.3 | 4.5 |
| 7 | 3.3 | 5.5 |
| 8 | 3.2 | 3 |
| 9 | 2 | 7.35 |
| 10 | 3.85 | 7.65 |
| 11 | 6.15 | 8 |
| 12 | 3.2 | 6.7 |
| 13 | 4.6 | 5.95 |
| 14 | 2.05 | 3.75 |
| 15 | 2.5 | 5.5 |

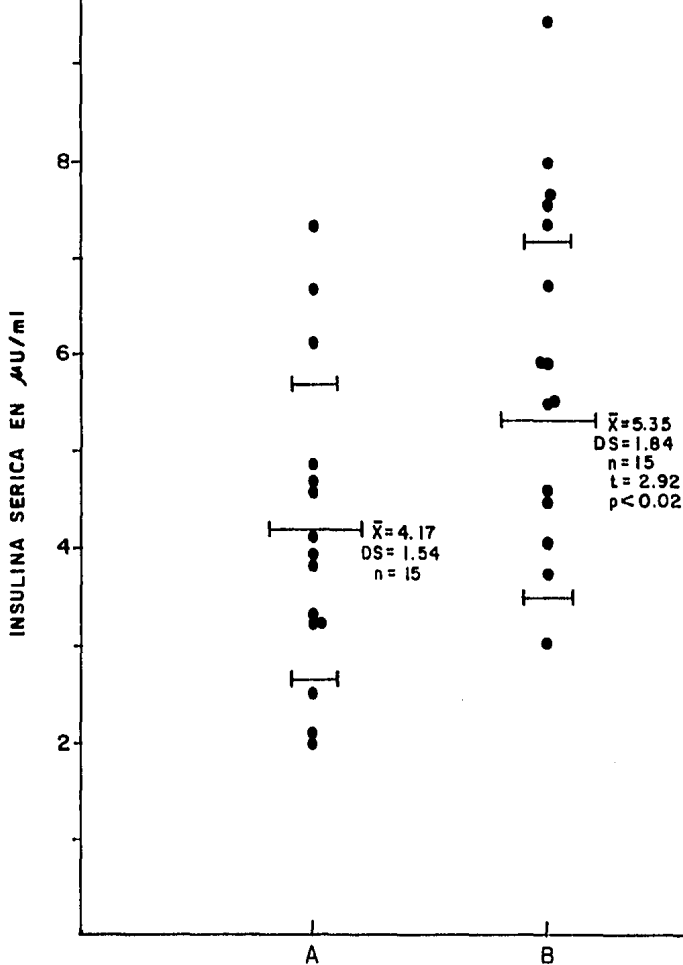
Insulina sérica normal en adultos 5 - 30 uU/ml (19).

A = antes de tratamiento con D3.

B = a los 2 meses de tratamiento con D3.

* $p < 0.02$.

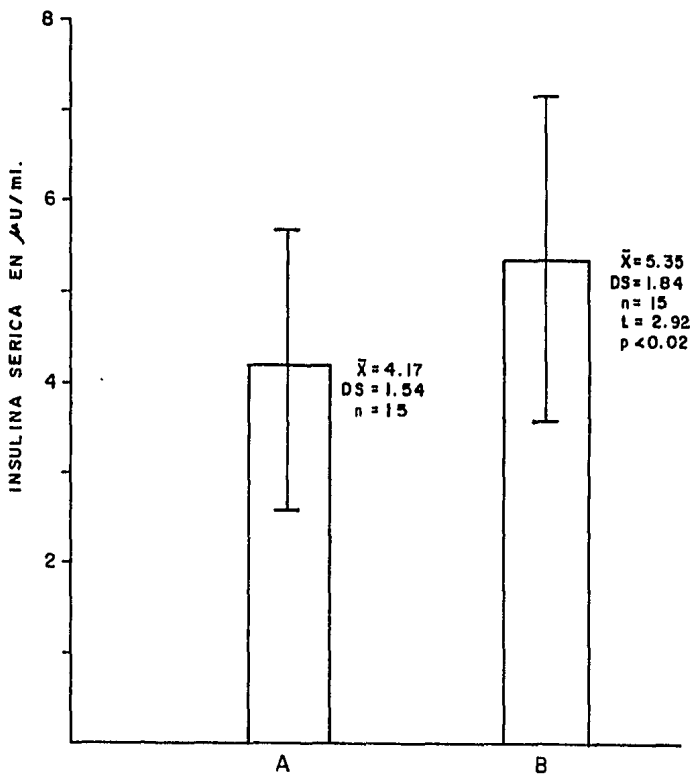
NIVEL SERICO DE INSULINA EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.



A= ANTES DE TRATAMIENTO CON D3

B= A LOS 2 MESES DE TRATAMIENTO CON D3

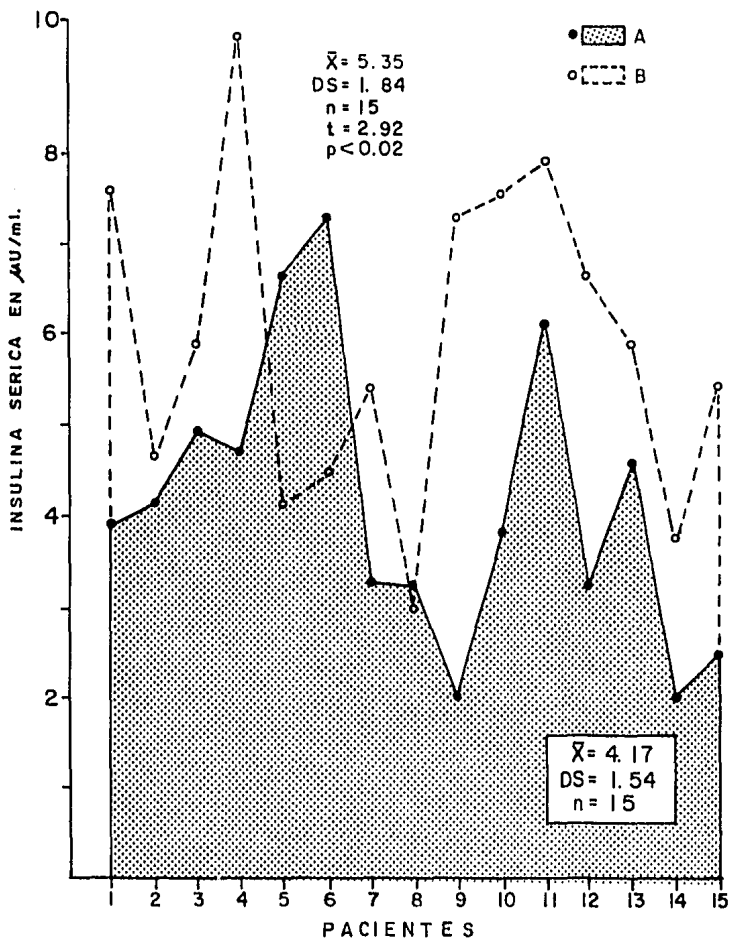
NIVEL SERICO PROMEDIO DE INSULINA EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.



A = ANTES DE TRATAMIENTO CON D3

B = A LOS 2 MESES DE TRATAMIENTO CON D3

NIVEL SERICO DE INSULINA EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.



A = ANTES DE TRATAMIENTO CON D3

B = A LOS 2 MESES DE TRATAMIENTO CON D3

DISCUSION

Se sabe que los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica cursan con múltiples alteraciones endócrinas, entre las que resaltan las relacionadas con hormona paratiroidea, hormona de crecimiento, insulina y hormonas sexuales (1,3,5-7), atribuidos entre otros, a la uremia, desbalance mineral, etc., y que se manifiestan por retardo en el crecimiento corporal, maduración sexual, Raquitismo Renal e intolerancia a la glucosa. Al mismo tiempo, por la falta de producción renal de 1,25-Dihidroxicolecalciferol, presentan niveles séricos bajos de este metabolito, que en el paciente sometido a hemodiálisis pueden llegar a cero (1,3-5).

Se conoce de la existencia de receptores para 1,25-Dihidroxicolecalciferol en diferentes glándulas endócrinas, como la hipófisis, paratiroides, páncreas y gónadas, así como en otros tejidos de los mamíferos incluyendo al hombre (8-14), que responden dependiendo del receptor, con reducción o incremento de la producción hormonal ante la presencia de 1,25-Dihidroxicolecalciferol, como se ha demostrado (en humanos) por lo menos a nivel de glándulas paratiroides, al observarse efecto directo de la 1,25-Dihidroxicolecalciferol, bloqueando la producción de hormona paratiroidea (15), aunque otros autores (16), estudiando niños con raquitismo resistente a vitamina D, en los que se sabe existe defecto de receptores a 1,25-Dihidroxicolecalciferol a nivel intestinal, óseo y renal, no observaron modifica-

ciones en la producción hormonal cuando dieron tratamiento con dicho metabolito, atribuyendo la falta de respuesta a un defecto generalizado de receptores en esta patología o bien a la hipocalcemia persistente.

La relación entre insulina y 1,25-Dihidroxicolecalciferol, sólo se ha estudiado en animales ^(8,9,12), confirmándose la presencia de receptores pancreáticos al metabolito activo de la vitamina D3, ya que al depletar de ésta al tejido pancreático, se reduce la producción de insulina hasta en un 50 % de la síntesis normal, la cual se corrige al dar suplemento con 1,25-Dihidroxicolecalciferol.

En el presente estudio que comprendió 2 meses de tratamiento con 1,25-Dihidroxicolecalciferol, no observamos modificaciones en la calcemia al comparar los niveles séricos de calcio al mes y dos meses de tratamiento contra los valores iniciales. Un dato que nos llamó la atención, fueron los niveles séricos de insulina inicial por debajo de los referidos como normales en adultos ⁽¹⁹⁾, ya que no contamos con valores de referencia en niños, y que no se habían mencionado con anterioridad. No realizamos curva de tolerancia a la glucosa para valorar la respuesta insulínica, ya que es bien conocido la intolerancia a la glucosa con que cursan los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, pero con respuesta insulínica normal ⁽⁷⁾.

Observamos incremento del nivel sérico de insulina desde el primer mes de tratamiento, aunque no fué diferente a las cifras iniciales, haciéndose significativo este incremento al finali-

zar el estudio, sin que existiera correlación entre la calcemia e insulina.

Estos resultados nos orientan a pensar que a nivel pancreático en el hombre (y muy probablemente en otras glándulas endocrinas), existen receptores a 1,25-Dihidroxicolecalciferol, y que responden directamente a este metabolito sin que sean necesariamente dependientes de la calcemia como se ha llegado a sugerir (15,16). Esta estrecha relación entre el sistema endocrino y la 1,25-Dihidroxicolecalciferol, y las alteraciones hormonales concomitantes con deficiencia de 1,25-Dihidroxicolecalciferol observadas en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, nos orientan a pensar que es esta deficiencia, uno de los condicionantes principales del desbalance hormonal del niño con Insuficiencia Renal Crónica. No contamos con los medios para cuantificar niveles séricos de 1,25-Dihidroxicolecalciferol, lo cual hubiera sido de inestimable valor, ya que nos hubiera permitido correlacionar el grado de dependencia entre este metabolito y la insulina (y otras hormonas, cuyos resultados están pendientes por informar).

No observamos mejoría de la velocidad de crecimiento, maduración sexual ni del Raquitismo Renal, lo cual puede estar en relación a la brevedad del trabajo, ya que los informes previos (1,3-6) en los que se refiere mejoría de todos los aspectos mencionados, se han realizado a largo plazo (entre 6 meses y 1 año). Esta observación resulta acorde con los cambios que

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 19 -

sufre todo organismo vivo en lo que a formación y desintegración se refiere, ya que son primero los cambios bioquímicos— y tan solo al final ocurren los anatómicos.

En ningún caso observamos hipercalcemia, que tampoco han referido otros autores (1,3,5,6), cuando se emplea 1,25-Dihidroxicolecalciferol a dosis entre 15 y 45 ng/kg/día, pero que puede ocurrir, sobre todo cuando la dosis es superior a 1.5 mcg al día durante largo tiempo.

CONCLUSIONES

- 1.- Existen receptores a 1,25-Dihidroxicolecalciferol en el - - tejido pancreático humano, y su respuesta a esta vitamina - es independiente del calcio.
- 2.- El tratamiento sustitutivo con 1,25-Dihidroxicolecalciferol a niños con Insuficiencia Renal Crónica, estimula la pro- - ducción de insulina en forma significativa hasta el 28 mes- de tratamiento.
- 3.- El tratamiento sustitutivo con 1,25-Dihidroxicolecalciferol a niños con Insuficiencia Renal Crónica, no condiciona hi- - percalcaemia cuando la dosis máxima es de 1 mcg al día.
- 4.- En estudios a corto plazo en niños con Insuficiencia Renal- Crónica, pueden observarse los efectos benéficos de la - - 1,25-Dihidroxicolecalciferol, en base a los cambios bioquí- micos favorables que acontecen y tan solo a largo plazo - - pueden verse cambios anatómicos.
- 5.- La deficiencia de 1,25-Dihidroxicolecalciferol en niños con Insuficiencia Renal Crónica, la relativa inocuidad del medi- camento y su interrelación con las alteraciones endócrinas - presentes en estos pacientes, obligan a considerar que este- metabolito debe incluirse en el arsenal médico para el niño- con Insuficiencia Renal Crónica, desde los estadios inicia- les de la enfermedad.

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

- 1.- Chan JCM, and Deluca HF.: Growth velocity in child on prolonged hemodialysis. Beneficial effect of 1-alfa-hidroxyvitamin D3. JAMA 1977; 238: 2053-2054.
- 2.- López Cadena JM.: Uso de esteroides anabólicos en la insuficiencia renal crónica; Valoración sobre la composición química corporal, hormonas del crecimiento e insulina. Tesis U.N.A.M. 1983; México, D.F.
- 3.- Chesney RW, Moorthy AV, Eisman JA, Jax DK, Mazess RB, and Deluca HF.: Increased Growth after longterm oral 1-alfa, 25-vitamin D3 in childhood renal osteodystrophy. N Engl J Med 1978; 298: 238-242.
- 4.- Frank S.: Avances recientes en el conocimiento del metabolismo de la vitamina D. Cuadernos de Nutrición 1977; 2: 101-106.
- 5.- Norman ME, Manzur AT, Borden S, Gruskin A, Anast C, Baron R, and Rasmussen H.: Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. J Pediatrics 1980; 97: 226-232.
- 6.- Chan JCM, Kodroff MB, and Landwehr DM.: Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 on renal function, mineral balance, and growth in children with severe chronic renal failure. Pediatrics 1981; 68: 559-571.
- 7.- Feldman HA, and Singer I.: Endocrinology and metabolism in uremic and dialysis: A clinical review. Medicine 1975; 54: 345-376.

- 8.- Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG.: Cellular mechanisms of insulin release: The effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology* - - 1983; 113: 1511-1518.
- 9.- Christakis S, and Norman AW.: Studies on mode of action of 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors in chick pancreas and kidney cytosol. *Endocrinology* 1981; 108: 140-149.
- 10.- Colston K, Colston MJ, and Feldman D.: 1,25 dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: The presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* - - 1981; 108: 1083-1086.
- 11.- Dekoh S, Donaldson CA, and Marion SC.: The ovary: A target organ for 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1983; - - 112: 200-206.
- 12.- Norman AW, Frankel BJ, Haldt AM, and Grodsky GM.: Vitamin-D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. - - *Science* 1980; 209: 823-825.
- 13.- Spencer LM, and Toblassen O.: The mechanism of the action of growth hormone on vitamin D metabolism in the rat. *Endocrinology* 1981; 108: 1064-1070.
- 14.- Wark JD, and Tashjian AHJ.: Vitamin D stimulates prolactin synthesis by GH4 C1 cells incubated in chemically defined medium. *Endocrinology* 1982; 111: 1755-1757.

- 15.- Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horts R, Harter H, — and Martin KJ.— Marked suppression of secondary hyperpara- thyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydro- xycholecalciferol in uremic patients. J Clin Invest 1984; 74: 2136-2143.
- 16.- Hochberg Z, Borochowitz Z, Banderli A, Vardi P, Oren S, — Spirer Z, Heyman I, and Weisman Y.: Does 1,25-dihydroxyvi- tamin D participate in the regulation of hormone release- from endocrine glands ?. J Clin Endocrinol Metab 1985; — 60: 57-61.
- 17.- Marshall WA, and Tanner JM.: Variations in pattern of — pubertal changes in girls. Arch Dis Childh 1969; 44: — — 291-303.
- 18.- Marshall WA, and Tanner JM.: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Childh 1970; 45: — — 13-23.
- 19.- Valor de referencia del Laboratorio de Hormonas del Depar- tamento de Medicina Nuclear del Hospital de Especialida- des Centro Médico La Raza, I.M.S.S.