

11237  
Cej  
4



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

EL EFECTO DE 1,25-DIHIIDROXICOLECALCIFEROL SOBRE  
LOS NIVELES BASALES DE SOMATOMEDINA C EN  
NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

## TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA

MEXICO, D. F.

1986



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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>Páginas.</u>
OBJETIVO	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPOTESIS	7
PROGRAMA DE TRABAJO	8
RESULTADOS	12
DISCUSION	14
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFIA	18

OBJETIVO

DEMOSTRAR QUE CON EL USO DE 1,25-DIHIROXICOLECALCIFEROL EN EL NIÑO CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA, SE INCREMENTAN LOS NIVELES SERICOS BASALES DE SOMATOMEDINA C.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Desde 1957, en base a los experimentos reportados por Salmon y Daughaday, se hipotetizó que la somatotropina estimulaba el crecimiento a través de la generación de un factor de sulfatación - circulante el cual actúa directamente produciendo proliferación del cartilago <sup>(1)</sup>.

Ahora sabemos que este " factor de sulfatación " representa una familia de péptidos circulantes con peso molecular entre - - - 7 000 y 8 000 los cuales se encuentran en el plasma unidos a - - - protefnas acarreadoras de gran peso molecular <sup>(2)</sup>. Hasta el momento los péptidos aislados incluyen somatomedina A, somatomedina C, IGF-1, IGF-2, y actividad estimulante de la multiplicación. Aunque la " somatomedina B " muestra alguna dependencia de la hormona de crecimiento, no estimula cartilago y por lo tanto se excluye <sup>(1,3)</sup>.

Las acciones de las somatomedinas pueden caracterizarse en términos de su unión a sitios receptores en las membranas plasmáticas, efectos in vitro en los tejidos y consecuencias de su administración in vivo.

Se encuentran unidos en sitios del receptor en hepatocitos, - - - condrocitos, adipocitos, monocitos y linfocitos placentarios - - - circulantes y en algunos cultivos de células humanas. Entre - - -

sus actividades in vitro son estimulantes del transporte de - - aminoácidos y síntesis de DNA, RNA, y proteínas incluyendo - - proteoglican y colágeno. Las ideas del tipo de la insulina, incluyen estimulación del transporte intracelular de glucosa e incorporación de glucosa a glucógeno en el músculo esquelético. - También se han observado propiedades mitogénicas en cultivos de tejido.

Algunas de sus acciones in vivo es en el aumento de la incorporación de la glucosa a lípidos y glucógeno, disminución de ácidos grasos no esterificados e incorporación de glucosa a protefnas.

Otro efecto observado es la prolongada disminución en las concentraciones de glucosa sanguínea. Sus efectos promotores del - crecimiento son difíciles de demostrar in vivo <sup>(1,3,4)</sup>.

La actividad de las somatomedinas en el cartilago se antagoniza por los llamados inhibidores de somatomedinas los cuales son -- proteínas parcialmente termolábiles, con un peso molecular intermedio entre las proteínas acarreadoras y las somatomedinas - disociadas, existiendo un balance entre ambos factores lo que se refleja por la acción de las mismas <sup>(5)</sup>.

Entre los más recientes avances en este campo es la obtención de somatomedinas purificadas lo cual permite su medición por -

diferentes métodos de laboratorio aunque no es aún claro cual de ellos puede ser más útil para la evaluación de los desórdenes del crecimiento, en los cuales la secreción de hormona de crecimiento no es la alteración primaria <sup>(3)</sup>.

En general la actividad de las somatomedinas tiende a ser paralela con la secreción de hormona de crecimiento, las variaciones en los niveles de esta hormona puede reflejar el grado de deficiencia en el crecimiento, con una clara evidencia que las alteraciones en su acción involucra a las somatomedinas <sup>(1,6)</sup>.

Es bien conocido que los niños con Insuficiencia Renal Crónica presentan retardo en el crecimiento. Algunos factores que se consideran incluyen la uremia, la capacidad de concentración renal, malnutrición y actividad disminuida de somatomedinas - - - <sup>(7,8,13)</sup>.

Otros autores involucran la disminución en la producción renal de 1-25 dihidroxicolecalciferol como el principal factor en el desarrollo de osteodistrofia renal y retardo en el crecimiento de niños con uremia <sup>(9,10)</sup>.

En base a los aspectos anteriores se han realizado estudios tanto en animales como en humanos <sup>(11,12)</sup> los cuales demuestran que el uso de 1-25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> revierte la enfermedad renal ósea e incrementa el crecimiento en niños urémicos.

Recientes investigaciones han demostrado la presencia de receptores para 1,25-dihidroxicolecalciferol no solo en los llamados órganos blancos clásicos como el intestino, hueso y riñón. Hay evidencia de la existencia de receptores en las siguientes glándulas endocrinas: pituitaria, páncreas, paratiroides, gónadas y placenta, siendo correlacionadas con alguna actividad biológica dependiente de vit D como la regulación de la síntesis y producción de hormonas (13-15).



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conocimiento actual de la existencia de receptores a - - - -  
1,25-dihidroxicolecalciferol en diferentes glándulas endocrinas  
en los mamíferos, que se evidencian por la respuesta inhibito--  
ria o estimuladora de estos tejidos, ante la presencia de dicho  
metabolito tanto en animales como en humanos. Considerando que--  
el niño con Insuficiencia Renal Crónica cursa con múltiples al--  
teraciones endocrinas concomitante con deficiente síntesis de -  
1,25-dihidroxicolecalciferol y teniendo en cuenta que las soma--  
tomedinas actúan como mediadores hormonales, hace suponer que -  
el tratamiento sustitutivo con este metabolito estimulará la --  
producción hormonal lo que permitirá un mejor crecimiento y de--  
sarrollo corporal de los niños con Insuficiencia Renal Crónica.

## HIPOTESIS

### HIPOTESIS DE NULIDAD (H<sub>0</sub>)

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

### HIPOTESIS ALTERNA (H<sub>1</sub>)

La administración de 1,25-dihidroxicolecalciferol a niños con--  
Insuficiencia Renal Crónica. Incrementa la concentración sérica  
basal, de somatomedina C.

## PROGRAMA DE TRABAJO

### MATERIAL

Se estudiarán 10 pacientes del Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica en Programa de Diálisis Peritoneal Intermitente.

### METODO.

Se determinará en el suero de cada paciente previo al tratamiento y dos meses después niveles séricos de somatomedina C, siendo tomadas las muestras a su ingreso antes del inicio de la diálisis.

Inicialmente se realizará la extracción del plasma en una columna decilica, posterior a este procedimiento el radioinmunoanálisis se lleva a cabo empleando la muestra ya purificada y el antisuero seguido de una incubación de 18 a 24 horas a una temperatura de 2 a 8°C. Una vez terminado este lapso de tiempo se agrega la somatomedina marcada seguida de una segunda incubación de 3 horas después de lo cual se utiliza el segundo anticuerpo unido a polietilenglicol. Se centrifuga y se decanta contando el sobrenadante en un contador de pozo para gammas--marca Gammazín BF 5300.

Esto se llevará a cabo en el Laboratorio de Hormonas del Departamento de Medicina Nuclear del Centro Médico La Raza.

En todos los pacientes se realizará control mensual de la calcemia para regular la dosificación del medicamento.

La dosis de 1,25-dihidroxicolecalciferol será de 30 ng/kg/dfa, - máximo 1 mcg durante todo el tiempo del estudio a menos que - - ocurra hipercalcemia que obligaría a reducir la dosis en un - - 50 %.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Se incluirán en el estudio niños con Insuficiencia Renal Crónica Independientemente de su etiología, con manifestaciones de retardo en el crecimiento corporal, edad ósea y maduración sexual.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

No se incluirán en el estudio aquellos niños con alteraciones endócrinas previas a la Insuficiencia Renal Crónica, y que no muestran retardo en el crecimiento corporal, edad ósea y maduración sexual.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Se excluirán del estudio los niños que presenten alguna alteración que contraindique continuar con la terapéutica por vía oral (hipertensión arterial maligna, insuficiencia cardíaca congestiva, edema agudo de pulmón, etc).

ASPECTOS ETICOS.

Se informará a los familiares de los efectos benéficos del medicamento.

ESTADISTICA.

Una vez obtenidos los datos, se someterán a análisis estadístico con la "t" de Student para grupos pareados.

**ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA**

#### CRITERIOS DE INCLUSION.

Se incluirán en el estudio niños con Insuficiencia Renal Crónica independientemente de su etiología, con manifestaciones de retardo en el crecimiento corporal, edad ósea y maduración sexual.

#### CRITERIOS DE NO INCLUSION.

No se incluirán en el estudio aquellos niños con alteraciones endócrinas previas a la Insuficiencia Renal Crónica, y que no muestran retardo en el crecimiento corporal, edad ósea y maduración sexual.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION.

Se excluirán del estudio los niños que presenten alguna alteración que contraindique continuar con la terapéutica por vía oral (hipertensión arterial maligna, insuficiencia cardíaca congestiva, edema agudo de pulmón, etc).

#### ASPECTOS ETICOS.

Se informará a los familiares de los efectos benéficos del medicamento.

#### ESTADISTICA.

Una vez obtenidos los datos, se someterán a análisis estadístico con la "t" de Student para grupos pareados.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

RUTA CRITICA.

El trabajo se realizará en el transcurso de 3 meses, los dos--  
primeros se utilizarán para recolección de datos y el tercero--  
para estudios estadísticos de los resultados y estructuración--  
del trabajo para su publicación.

## R E S U L T A D O S

Iniciaron el estudio un total de 13 pacientes de los cuales -- uno falleció por crisis hipertensiva y edema agudo pulmonar -- refractario a tratamiento.

Completaron el estudio los 12 restantes, siete fueron del sexo masculino (58.3 %) y cinco del sexo femenino (41.6 %), las edades fluctuaron entre los 9 y 14 años con una media de - - - - 12  $\pm$  2.22 años. El peso inicial se encontró en todos los - - casos en la percentila 50 para su edad, 2 en la 25, en - - otros dos entre la 3 y 10 y los 8 restantes por abajo de la -- percentila 3.

En cuanto a la talla, ésta también se encontró en todos los ca- sos por debajo de la percentila 50 para su edad, 2 en la 25, - 3 entre la 3 y 10 y los restantes por debajo de la percentila- 3. El desarrollo sexual en base al criterio establecido por -- Tanner fué inferior al correspondiente para su edad en todos - los casos.

La edad ósea fué inferior a la cronológica en todos los casos- y en todos los pacientes se observó desmineralización ósea. El valor medio de calcio sérico inicial fué de  $8.77 \pm 1.59$  mg %-- y al finalizar los 2 meses de estudio de  $8.15 \pm 1.55$  mg %.

En cuanto a los resultados de laboratorio, observamos que los-



niveles séricos basales de somatomedina C al iniciar el estudio tuvieron una media de 15.47 - 7.58 nanomoles/l, con un valor de t de 3.308 y una  $p < 0.005$  (Gráfica 1, Tabla 1).

T A B L A 1

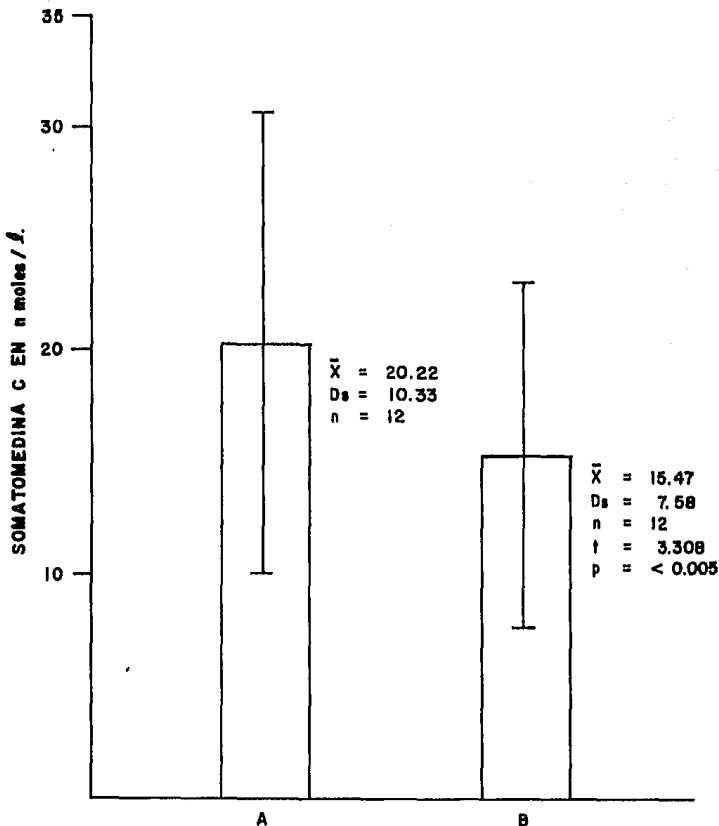
NIVELES SERICOS DE SOMATOMEDINA C EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA		
PACIENTE	SOMATOMEDINA C nmoles/l (A)	SOMATOMEDINA C nmoles/l (B)*
1	25	27.6
2	13.2	13
3	29.2	20.2
4	31.2	21.8
5	26.2	18.4
6	13.8	5.8
7	23.3	16.2
8	40	26.7
9	15.4	12.2
10	5.8	7
11	10.8	6.8
12	9.8	10

A = Antes de tratamiento con D3.

B = A los dos meses de tratamiento con D3.

\*  $p < 0.005$ .

NIVEL SERICO PROMEDIO DE  
SOMATOMEDINA C EN NIÑOS  
CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA.



A = ANTES DE TRATAMIENTO CON  $D_3$

B = A LOS 2 MESES DE TRATAMIENTO CON  $D_3$

## D I S C U S I O N

Como sabemos los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica cursan con múltiples alteraciones endocrinas entre las que resaltan las relacionadas con hormona paratiroidea, hormona de crecimiento, insulina y hormonas sexuales <sup>(7,9-10,12)</sup>, atribuidas -- entre otras a la uremia, desbalance mineral, etc., y que se manifiesta por retraso 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 <sup>(12)</sup>.

Se conoce la existencia de receptores para 1,25-dihidroxicolecalciferol en diferentes glándulas endocrinas como la hipófisis, -- paratiroides, páncreas y gónadas, así como en otros tejidos de -- los mamíferos, incluyendo al hombre <sup>(10,12-16)</sup>, 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 -- glándula paratiroides, al observarse efecto directo de 1,25-dihidroxicolecalciferol, bloqueando la producción de hormona paratiroidea <sup>(16)</sup>, aunque otros autores <sup>(17)</sup>, estudiando niños con raquitismo resistente a vit D, en los que se sabe existe defecto -- de receptores a 1,25-dihidroxicolecalciferol a nivel intestinal,

óseo y renal, no observaron modificaciones en la producción hormonal cuando dieron tratamiento con vitamina D<sub>3</sub>, atribuyendo la falta de respuesta a un defecto generalizado de receptores en este padecimiento o bien a la hipocalcemia persistente. La relación entre somatomedina C y 1,25-dihidroxicolecalciferol no se ha estudiado, pero teniendo en cuenta que el primero es un mediador relacionado directamente con hormona de crecimiento -- quisimos valorar su relación.

En el presente estudio que comprendió dos meses de tratamiento con 1,25-dihidroxicolecalciferol, no observamos modificaciones en la calcemia al comparar los niveles séricos de calcio a los dos meses de tratamiento contra los valores iniciales, tampoco hubo ningún caso de hipercalcemia, acorde con otros autores - - (10,12), cuando se emplea 1,25-dihidroxicolecalciferol a dosis de entre 15-45 ng/kg/día, lo cual puede ocurrir sobre todo cuando la dosis es superior a 1.5 mcg/día durante largo tiempo.

Diferente a lo esperado se observó disminución de los niveles séricos de somatomedina C en 9 de 12 pacientes, sin mostrar -- prácticamente cambios en los 3 restantes. En vista de que los niveles de somatomedina C disminuyeron, consideramos que sea por consumo de la misma ya que al administrarse la vit D<sub>3</sub>, ésta -- estimula la acción de hormona de crecimiento y como la somatomedina C es mediador de dicha hormona, disminuyen los niveles --

por consumo de la misma.

No podemos explicar el mecanismo de consumo de la somatomedina-C al administrarse vitamina D<sub>3</sub>, pero significativamente disminuyen.

No observamos mejoría de la velocidad de crecimiento, maduración sexual, ni del raquitismo renal, lo cual puede estar en -- relación a la brevedad del estudio, ya que los informes previos (10,12), en los que se refiere mejoría en los aspectos mencionados se realizaron entre seis meses y un año.

### C O N C L U S I O N E S

- 1.- El tratamiento sustitutivo con 1,25-dihidroxicolecalciferol en niños con Insuficiencia Renal Crónica disminuye los niveles séricos basales de somatomedina C, posiblemente por consumo.
  
- 2.- El tratamiento sustitutivo con 1,25-dihidroxicolecalciferol en niños con Insuficiencia Renal Crónica no condiciona hipercalcemia cuando la dosis máxima es de 1 mcg al día.

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

- 1.- Phillips LS, and Vassiolpoulou R: Somatomedins. N Engl. J-  
Med. 302, 371-380, 438-446. 1980.
- 2.- Schelwebw SL, Betts PR, Rayer PHW, Rudd ST.: Somatomedins-  
In growth disorders and chronic renal Insufficiency in chil-  
dren Brit. Med J. 1: 679-685. 1977.
- 3.- Underwood LE, Di Ercole J.: Somatomedin-C and the assesment  
of growth. Ped Clin North AM. 27: 771-784. 1980.
- 4.- Salmon W D Jr, Du Vell MR.: In vitro stimulation of leucine  
Incorporation into muscle and cartilage protein by a serum-  
fraction with sulfation factor activity; differentiation of-  
effects from those of growth hormone and insuline Endocrinol-  
ogy 87: 1168-1180. 1970.
- 5.- Phillips LS, Belosky DC, Reichard LA.: Nutrition and someto-  
medin. Action and messurement of somatomedin inhibitor (s)-  
in serum from diabetics rats. Endocrinology 104: 1513-1518.  
1979.
- 6.- Hintz RL, Suskind R, Amatayakul E, Thanangkul O, Olson R.:  
Plasma somatomedin and growth hormone values in children -  
with protein-calorie malnutrition. J Pediatrics 92: 153-156.  
1978.



- 7.- Golderberg AC, Delmez JA, Trivadi B, Harter HR, Daugha --  
day WN.: Uremia reduces serum Insulin-Like Growth Factor I  
increases Insuline-Like Growth Factor II, and modifies - -  
theirserum protein binding. J Clin Endocrinol Metab 55: --  
1040-1045. 1982.
- 8.- Takano K, Hall, Kastrup K, Hizuka N, Shizume K, Kawal K,-  
Akimoto H, Takuma T, Sugino N.: Serum somatomedin A in --  
chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab 48: - - -  
371-376. 1979.
- 9.- Feldman HA and Singer I: Endocrinology and metabolism in-  
uremic and dialysis: A Clinical Review. Medicine 54: - -  
345-376. 1975.
- 10.- Chan JCM, Kodroff MB and Landwer DM.: Effects of 1,25 di-  
hydroxyvitamin D3 on renal function, mineral balance and-  
growth in children with severe chronic renal failure - -  
Pediatrics 68: 559-571. 1981.
- 11.- Spencer LM, and Toblissan D: The mechanism of the action-  
of growth hormone on vitamin D metabolism in the rat. - -  
Endocrinology 108: 1064-1070. 1981.
- 12.- Chesney RW, Moorthy AV, Eismen JA, Jax DK, Mazess RB and  
Deluca HF: Increased growth after longterm oral 1-alfa,-  
25 vitamin D3 in childhood renal osteodistrophy N Engl.-  
J Med 298: 238-242. 1978.

- 13.- Kadowaki S, Norman AW.: Demonstration that the Vitamin D metabolite 1,25 (OH) 2-Vitamin D3 and Not 24 R. 25 (OH) 2 vitamin D3 is Essential for Normal Insulin Secretion in the Perfused Rat Pancreas. Diabetes 34: 315-320. 1985.
- 14.- Dokoh S, Donaldson A, Marion SL, Pike JW, Haussler MR.: The Ovary: A Target Organ for 1,25-Dihydroxyvitamin D3. Endocrinology 112: 200-206. 1983.
- 15.- Wark JD, Tashjian AH.: Vitamin D Stimulates Prolactin Synthesis by GH4C1 Cells incubated in Chemically Defined Medium. Endocrinology 111: 1755-1757. 1982.
- 16.- Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horts R, Harter H, and Martin KJ.: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by Intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferon in uremic patients. J Clin Invest 74: 2136-2143. 1984.
- 17.- Hochberg Z, Borochowitz Z, Benderli A, Vardi P, Oren S, Spirer Z, Hayman I, and Weisman Y.: Does 1,25-dihydroxyvitamin D participate in the regulation of hormone release from endocrine glands ?. J Clin Endocrinol Metab 60: 57-61. 1985.