

11257



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
I.S.S.S.T.E.

"TRATAMIENTO CON PULSOS DE CALCITRIOL NOCTURNOS  
EN NIÑOS CON HIPERPARATIROIDISMO REFRACTARIO  
SECUNDARIO A INSUFICIENCIA RENAL CRONICA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN

NEFROLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

**DR. JORGE T. LOPEZ HERNANDEZ**

*Tonatiuh.*

ASESOR DE TESIS: DR. ANGEL CORTEZ GALICIA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2005

0349509



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

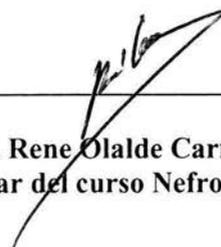
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

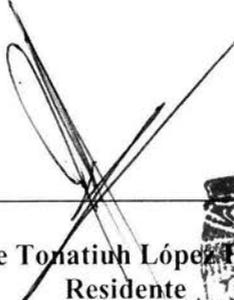
**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

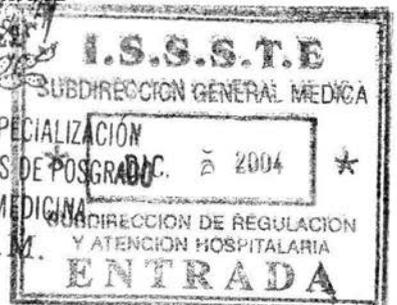
  
Dr. Mauricio Di Silvio López  
Subdirector de enseñanza e investigación



  
Dr. Rene Olalde Carmona  
Profesor titular del curso Nefrología Pediátrica

  
Dr. Ángel Cortez Galicia  
Asesor de tesis

  
Dr. Jorge Tonatiuh López Hernández  
Residente





## ÍNDICE

Capítulo	Página
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Material y métodos .....	5
Resultados .....	7
Discusión .....	9
Conclusiones .....	12
Bibliografía .....	13
Anexos .....	17

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: López Aldz. Jorge  
Tomatiuh

FECHA: 26/10/05

FIRMA: [Firma]

## RESUMEN

El hiperparatiroidismo en la Insuficiencia renal crónica (IRC) es el resultado de varios factores entre los que destacan el incremento en el pool de fósforo que llevará posteriormente a hiperfosfatemia, y a una disminución en la hidroxilación renal de la 25(OH) vitamina D secundario a la disminución en el de tejido sano en la IRC. El objetivo de este estudio es normalizar los niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi) mediante la administración de pulsos de calcitriol nocturnos como alternativa a la terapia convencional. Se estudiaron 10 pacientes con IRC e hiperparatiroidismo secundario resistente al tratamiento convencional. Se midió las concentraciones séricas de PTHi, fosfatasa alcalina (FA), calcio (Ca) y fósforo (P) a lo largo del estudio. Se administró pulsos de calcitriol nocturnos vía oral en dosis de 1-3mg dos veces por semana. Al final del estudio se logró el control del hiperparatiroidismo. Sin embargo a pesar del control del hiperparatiroidismo los pacientes persistieron con datos sugestivos de enfermedad de recambio óseo elevado.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo, Osteodistrofia renal, Insuficiencia renal crónica, Calcitriol, Hormona paratiroidea.

## ABSTRACT

The Hyperparatiroidism in the End Stage Renal Disease (ESRD) is the result of several factors of which it is emphasized in a increase in the circulating phosphorus pool that will result in hyperphosphatemia, and in a decrease in renal hidroxilation of 25(OH) Vit D due to a decrease in healthy renal tissue in patients with ESRD. The objetive of this study is to normalize the levels of intact parathyroid hormone (iPTH), trough the administration of nocturnal calcitriol pulses as an alternative to conventional therapy. Ten (10) patients with ESRD an secondary hyperparatiroidism resistant to conventional therapy were studied. Serum concentrations of iPTH, alkaline phosphatasa (AP), calcium (Ca) and phosphorus (P), were mesured trough out of study. Calcitriol pulses of 1-3 mg were admistratered orally twice a week. At the end of study control of hyperparatiroidism was accomplished. Neverthelers in spite of the adequate hyperparatiroidism control the patients persisted with data suggestive of elevated bony spare disease.

**Key Words:** Hyperparatiroidism, Hyperphosphatemia, End Stage Renal Disease, Calcitriol, Parathyroid hormone.

## INTRODUCCION.

El hiperparatiroidismo secundario ocurre tempranamente en el curso de la evolución de la IRC. (1,2,3,4). La consecuencia es la progresión de la enfermedad hacia la OR en su variedad de alto recambio, principalmente la Osteítis fibrosa (2,3,5,6,7,8 ). La presencia de hiperparatiroidismo secundario en etapas tempranas está mediado principalmente por los niveles séricos bajos de calcitriol (9,10) e incremento en el pool de fósforo. Conforme avanza la IRC, los niveles normales de fósforo se incrementan lo que será otro factor mas, para el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. (11,12). Los niveles elevados de fósforo, un producto calcio/fósforo elevado llevan a calcificación vascular y la calcifilaxis (13,14,15) , además concentraciones por arriba a de 7-7.5mg/dl confieren a las glándulas paratiroides resistencia a los efectos del calcitriol (16,17,18)

El término de OR se emplea en sentido genérico para incluir todos los trastornos esqueléticos que ocurren en los pacientes que padecen IRC y se determina mediante la asociación de enfermedad ósea con hiperplasia de glándulas paratiroides e IRC.(2,3,19). Los tipos de enfermedades óseas que se presentan se dividen en dos grupos:

a) Las de tasa acelerada de recambio óseo

1.-Osteítis fibrosa

## 2.-Amiloidosis inducida por diálisis

### b) Las de estado de recambio óseo bajo

#### 1.-Osteomalacia

#### 2.-Lesiones adinámicas

Dentro de la patogenia de la OR se encuentran los siguientes mecanismos fisiopatológicos:

#### 1.-Retención de fosfatos

#### 2.-Disminución en la producción de calcitriol

#### 3.-Resistencia al efecto calcémico de la PTH

#### 4.-Hipocalcemia

#### 5.-Alteración de la secreción de la PTH regulada por calcio

#### 6.-Hiperplasia paratiroidea.

El diagnóstico de OR se realiza por laboratorio midiendo niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTHi, calcitriol, y por gabinete con estudios radiológicos de hueso y densitometría. La biopsia de hueso es el estudio más sensible para el diagnóstico, sin embargo es un procedimiento muy costoso y cruento por lo que su uso rutinario es discutible.

Desde la introducción del calcitriol se han experimentado numerosas posibilidades de administración terapéutica, dosis diarias como suplemento de forma profiláctica, hasta preparados IV. Los efectos del calcitriol mediante la

administración de pulsos se ve reflejado en una rápida saturación de sus receptores y en la estimulación de la síntesis de receptores nuevos. El control del hiperparatiroidismo implica una reducción en la calcifilaxis, la calcificación vascular, además de que niveles elevados de PTHi se asocian a un incremento de la mortalidad en hemodiálisis (20,21,22,23).

En los niños el tipo de OR mas frecuente es la de alto recambio. Salusky y cols han encontrado progresión de la enfermedad ósea en pacientes con osteitis fibrosa con la terapia convencional. Actualmente algunos estudios han demostrado que la terapia intermitente con calcitriol, por vía oral, intravenosa o intraperitoneal es efectiva para disminuir los niveles séricos de PTHi. (24, 25, 26, 27).

El objetivo del presente estudio es conseguir el control del hiperparatiroidismo secundario a IRC que no respondió al tratamiento convencional con dosis diarias de calcitriol, mediante pulsos de calcitriol nocturnos vía oral.

El uso de bolos de calcitriol nocturnos es útil para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a IRC resistente al tratamiento convencional.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Estudio experimental, longitudinal y descriptivo, llevado a cabo en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

Se incluyeron pacientes menores de 15 años de edad, ambos sexos, con diagnóstico de IRC e hiperparatiroidismo secundario refractario al tratamiento convencional con calcitriol, con o sin tratamiento dialítico, fósforo sérico menor de 7mg/dl y sin haber recibido tratamiento con aluminio. Se excluyeron los pacientes con hiperparatiroidismo terciario y fósforo mayor de 7mg/dl. Se eliminaron los pacientes sin apego al tratamiento. Los datos colectados fueron edad, sexo, etiología de la IRC, valores séricos de PTHi, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina.

Se administró calcitriol vía oral mediante pulsos nocturnos, dosis inicial de 1mg dos veces por semana a los pacientes con hiperparatiroidismo que tenían valores séricos de PTHi mayores de 2 veces los valores normales. La dosis se incrementó a 2 ó 3mg dos veces por semana en aquellos pacientes en los que no se logró descenso en el primer mes de tratamiento con la dosis inicial. Todos los pacientes recibieron una dieta baja en fósforo (1gr / m2sc) y carbonato de calcio 1gr VO cada 8 horas 30 minutos después de los alimentos.

Se realizó determinación sérica de PTHi, Ca, P y FA basal y seguimiento a los 15 y 30 días, posteriormente de forma bimensual.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 10 pacientes pediátricos menores de 15 años de edad ( 5 mujeres y 5 hombres ) con una edad media de 12.3 años, con IRC terminal de los cuales 8 se encuentran en terapia sustitutivo con diálisis peritoneal continua ambulatoria y dos sin tratamiento dialítico. Las características de los pacientes se enumeran en la tabla 1.

La dosis inicial de calcitriol fue de 1mg dos veces por semana en forma de pulsos vía oral nocturnos (tabla 2). Se observó disminución de los niveles de PTHi en los pacientes con valores iniciales por arriba de 80 pmol/L en los primeros 30 días de tratamiento (paciente 1 y 2). En los pacientes 4 y 5 se incrementó el nivel sérico basal de PTHi por lo que se incremento la dosis de calcitriol a 2mg dos veces por semana. Los pacientes que iniciaron tratamiento con valores séricos de PTHi menor a 4 veces por arriba del rango normal se mantuvieron con niveles séricos de PTHi dentro de 2-3 veces elevada con dosis de 2mg dos veces por semana. (Grafica 1).

Los niveles séricos de calcio presentaron una media de 9.47mg/dl con una DS de 0.797mg/dl con rangos de 10.26 a 8.67mg/dl. No hubo eventos de hipercalcemia como complicación del uso de calcitriol en bolos en ninguno de los pacientes. (Gráfica 2)

El fósforo se encontró en límites altos en un solo paciente con tendencia a la normalización a las 4 semanas de tratamiento. Una media de 4.64mg/dl con DS de 0.83mg/dl. Ningún paciente requirió tratamiento con aluminio por Hiperfosfatemia. (Gráfica 3)

La fosfatasa alcalina presentó una media de 277 UI/L con una DS de 97 UI/L . Sin embargo en ninguno de los pacientes se lograron disminuciones a valores normales . El paciente 9 sin disminución a la media en ninguna de las determinaciones. (Gráfica 4)

## DISCUSION

El uso de bolos de calcitriol como alternativa a la terapia convencional de tratamiento diario es una arma terapéutica que ha mostrado buenos resultados como los reportados por Quarles y cols, Coburn y cols, Salusky y cols (17,25,26) Sin embargo no contamos con reportes nacionales, y los estudios en la población pediátrica son limitados.

La finalidad de mantener los niveles de hormona paratiroidea dentro de valores normales tiene como fin disminuir las repercusiones asociadas a niveles permanentemente altos, como son la calcifilaxis, la calcificación vascular y su repercusión en la estructura ósea. En la edad pediátrica las secuelas óseas son de consideración, limitando el crecimiento estatural y confiriendo al paciente deformidades limitantes para la actividad. También se ha observado que el hiperparatiroidismo es un factor que contribuye al incremento de la mortalidad en los pacientes con IRC (14,15,22).

Nuestros resultados, a pesar de ser una serie pequeña, muestran una tendencia a la normalización de los niveles de PTHi mediante el uso de calcitriol vía oral en pulsos nocturnos al mes de iniciado el tratamiento y se alcanzan niveles normales a los 4 meses similar a lo reportado en la literatura . La dosis promedio utilizada de 2mg dos veces por semana fue útil para el control del hiperparatiroidismo en nuestra serie. Sin embargo no solo se

requiere de una dosis adecuada de calcitriol para el control del hiperparatiroidismo, sino que es necesario cuidar otros factores como la dieta restringida en fosfatos a 1gr/m<sup>2</sup>sc/día, la administración de quelantes de fósforo como el carbonato de calcio y el apego al tratamiento que deben de ser observados estrictamente.

Los niveles de calcio y fósforo se mantuvieron sin cambios a lo largo del estudio lo cual difiere lo reportado en adultos. La posible explicación a esto es que en la mayoría de los estudios se ha realizado en pacientes adultos en quienes se restringe de forma importante la administración de fósforo en la dieta, mientras que en los niños se considera el factor de crecimiento, lo que obliga mantener una dieta con una restricción menos estricta de fósforo como la utilizada en el presente estudio, ya que los valores de fósforo por debajo de los valores normales se relaciona con una disminución de la densidad ósea.

No encontramos efectos adversos al uso de calcitriol en pulsos nocturnos vía oral como son la hipercalcemia, la cual se presenta con mayor frecuencia con la utilización de pulsos diurnos de calcitriol. Tampoco encontramos cambios en la concentración sérica de Ca a lo largo del estudio, posiblemente debido a la mayor utilización del calcio para la incorporación ósea en los niños.

Los niveles séricos de FA permanecieron igualmente sin cambios a lo largo del estudio, lo cual sugiere que a pesar de haber logrado el control del hiperparatiroidismo los pacientes permanecían con indicadores de OR de recambio óseo elevado de leve a moderado, y un solo caso con recambio óseo elevado severo (paciente 9)

En el presente estudio la dosis de 2mg dos veces por semana de calcitriol en pulsos nocturnos con rangos de 1 a 3mg mostró ser útil para un buen control del hiperparatiroidismo secundario a IRC refractario al tratamiento convencional con calcitriol, sin embargo los resultados muestran que a pesar del control del hiperparatiroidismo todos ellos continuaban con perfil de OR de recambio óseo acelerado, situación que no ha sido reportada en la literatura, lo cual sería motivo para extender el presente estudio, con dosis mayores de calcitriol con el fin de lograr descender los niveles séricos de FA complementado con el estudio de un buen marcador de recambio óseo (Hidroxiprolina) y posiblemente biopsia de hueso.

## **CONCLUSIÓN**

El tratamiento con pulsos de calcitriol vía oral nocturnos dos veces por semana a dosis de 1 a 3mg es útil en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a IRC refractario al tratamiento convencional que ofrece una posología con mejor apego al tratamiento.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Llach F: Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 25:663-679, 1995
2. Malluche H, Faugere MC: Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38:193-211, 1990
- 3.- Francisco Llach MD , Francisco Velasquez Forero MD: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: Pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 38: 1234-42. 2001
4. Rostand SG, Drueke TB: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 383–392, 1999
- 5.- Barry M. Brenner: Brenner & Rector's The Kidney. Fifth Edition. Saunders 1997
- 6.- Francisco Llach, Fernando Valderrábano: Insuficiencia Renal Crónica: diálisis y trasplante. Segunda edición. Norma. 1997.
- 7.- Arthur Greenberg: Primer on Kidney Disease. Second edition. Harcourt Brace. 1998
- 8.- Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niadet: Pediatric Nephrology. 5<sup>th</sup> Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2004.

9. Llach F, Massry SG, Singer FR, Kurokawa K, Kaye JH, Coburn JW: Skeletal resistance of endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 41:339-345, 1975
- 10.- Douglas C. Eaton, John P. Pooler: *Vander's Renal Physiology*. Sixth edition. McGraw Hill. 2004.
11. Portale AP, Both BE, Halloran BP, Morris RC Jr: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73:1580-1589,1984
12. Wilson L, Felsenfeld AJ, Dresner MK, Llach FL: Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1,25-(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> . *Kidney Int* 27:565-573,1985
- 13.-Ibels LS, Stewart JH, Mahony JF, et al. Occlusive arterial disease in uraemic and haemodialysis patients and renal transplant recipients. A study of the incidence of arterial disease and of the prevalence of risk factors implicated in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Q J Med* 1977;46:197-214.
- 14.-Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472-9.

- 15.-Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:336-9.
- 16.-Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Dunlay R, Williams C, Pederson JA, Llach F: The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2:1014-1020, 1991
- 17.-Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, Lobaugh BA: A prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 45:1710-1721, 1994
- 18.- Block MD, Friedrich MD, Port MD. Re-evaluation of risk associate with Hyperphosphatemia and Hyperparathyroidism in Dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35: 1226-37, 2000.
- 19.-Malluch H, Fuagere MC: Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologists. *Kidney Int* 38: 193–211, 1990
- 20.-Llach F, Massry SG: On the mechanism of the prevention of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61:601-606,1985
- 21.- Cory MD, Marshall BS, Sprague DO. Effect of the vitamin D Analogues

paracalcitriol and Calcitriol on Bone Mineral in vitro. Am J Kidney Dis, 36:789-96. 2000

22.- Martin MB, Gonzalez MD. Strategies to minimize Bone Disease in Renal Failur. Am J Kidney Dis 38: 1430-6. 2001

23.- Avram MD, Mittman MD, Myint MD, Fein MD. Importance of low serum intact Parathyroid Hormone as a predictor of mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis patients: 14 years of prospective observation. Am J Kidney Dis,38:1351-57. 2001

24.- Malluche HH, Faugere MC. Effects of 11,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> administration on bone in patients with renal failure. Kidney Int 38: S(29): S48-S53, 1990

25.- Coburn WJ. Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. Kidney Int 38, S(29): S41-S47. 1990

26.- Salusky BI, Goodman GW. The management of renal osteodistrophy. Ped Nephrol 10: 651-55. 1996

27.- Tsukamoto Y, Moriya R, Nagaba Y, et.al. Effect of administering calcium carbonate to tret secondary hiperparathyroidism in nondialyzed patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 25: 879-86. 1995

**Tabla 1**  
**Características de la población estudiada**

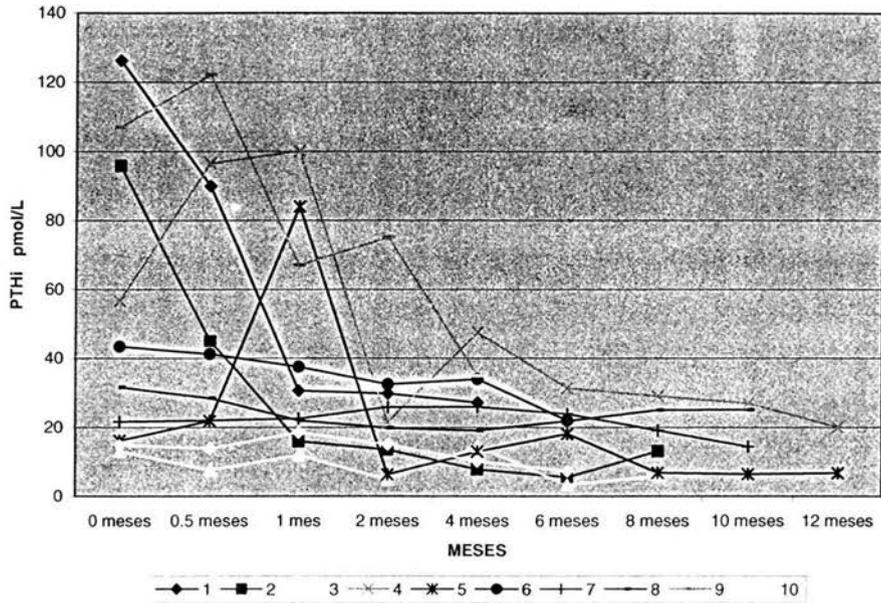
1	F	13 años	IRC	UO	DP
2	F	9 años	IRC	GMNC	DP
3	F	7 años	IRC	GMNC	DP
4	M	13 años	IRC	ND	DP
5	M	12 años	IRC	UO	SDP
6	M	14 años	IRC	UO	DP
7	F	13 años	IRC	ND	DP
8	M	15 años	IRC	UO	DP
9	F	12 años	IRC	ND	SDP
10	M	15 años	IRC	UO	DP

Abreviaturas: F: femenino, M: masculino, IRC: Insuficiencia renal crónica, UO: Uropatía obstructiva, GMNC: Glomerulonefritis crónica, ND: No determinada, DP: Diálisis Peritoneal, SDP: Sin diálisis peritoneal.

**Tabla 2**  
**Dosis de calcitriol (mg/dos veces por semana)**

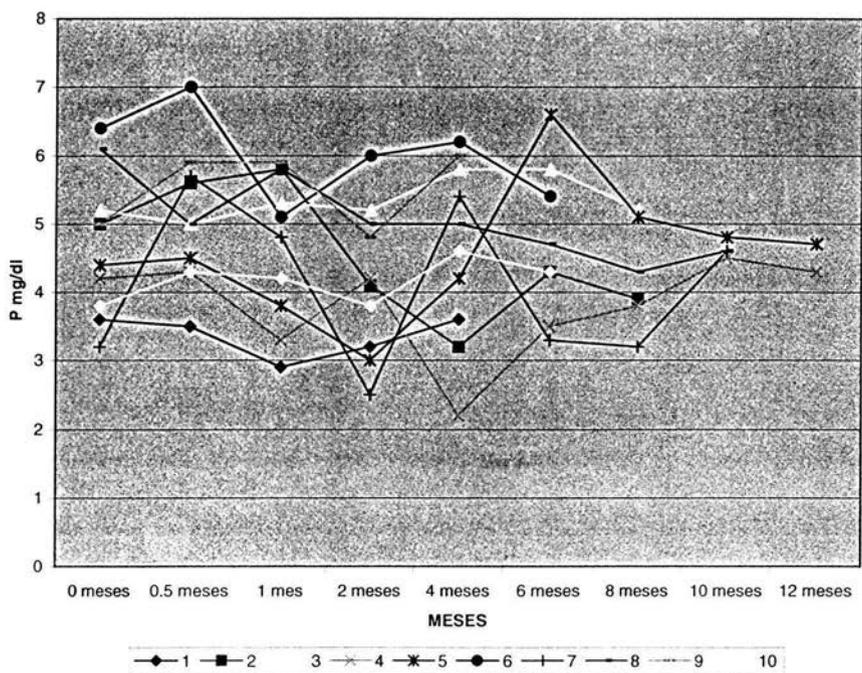
	0 meses	0.5 meses	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	8 meses	10 meses	12 meses
1	1	1.5	2	2	2				
2	1	1.5	1.5	2	2	2	2		
3	1	1.5	2	2	2	2	2		
4	1	1.5	1.5	2	2	2	2	2	2
5	1	1.5	1.5	2	2	2	2	2	2
6	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5			
7	1	1	1	1	1	1.5	1.5	1.5	
8	1	1	1	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	
9	1	2	3	3	3				
10	1	1.5	1.5	2	2	2			

Gráfica 1  
Concentración sérica de PTHi





Gráfica 3  
 Concentración sérica de Fósforo



Gráfica 4  
Concentración sérica de Fosfatasa alcalina

