



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TESIS PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

***EFFECTIVIDAD DEL CALCITRIOL ORAL PARA EL CONTROL DEL
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS EN HEMODIÁLISIS O DIÁLISIS PERITONEAL***

PRESENTA:

**DRA. ERIKA ELIZABETH LUNA LOPEZ
RESIDENTE DE 2º AÑO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

TUTOR:

**DRA. MARIA ALEJANDRA AGUILAR KITSU
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**FEBRERO 2010
MEXICO, D.F.**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, ser supremo que ha sido mi ayuda en todo lo largo de mi carrera y de mi vida y que me dio la oportunidad de vivir esta etapa con salud, alegría y con mucho entusiasmo.

A mis padres y hermanos que con su ejemplo y palabras me han llenado de fortaleza para seguir luchando por mis ideales.

A la Dra. Maria Alejandra Aguilar Kitsu por todo su interés en mi aprendizaje en el campo de la nefrología pediátrica en estos dos años de estudio, también por dirigirme con sus conocimientos en investigación para llevar a cabo este estudio.

A mis maestros: Dra. Leticia Mendoza, Dr. Francisco Rodríguez, Dra. Lorena Sánchez, Dra. Pilar Ibarra, Dra. Claudia Zepeda, y Dr. Alejandro Luna que durante estos años me transmitieron sus conocimientos para transformarme en baluarte para contribuir a favor de la salud de nuestros niños.

A mis compañeros médicos y enfermeras por hacer inolvidable todo éste tiempo, pero sobre todo gracias y con mucho respeto a todos mis pacientitos por haberme permitido formar parte de su vida.

PRESENTA

DRA. ERIKA ELIZABETH LUNA LOPEZ

RESIDENTE DE 2º AÑO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. MARIA ALEJANDRA AGUILAR KITSU

JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ÍNDICE GENERAL

| | Pagina |
|--------------------------------------|--------|
| AGRADECIMIENTOS - - - - - | - 1 |
| RESUMEN - - - - - | - 2 |
| ANTECEDENTES - - - - - | - 3 |
| JUSTIFICACIÓN - - - - - | - 7 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA - - - - - | - 8 |
| HIPÓTESIS - - - - - | - 9 |
| OBJETIVOS - - - - - | - 10 |
| MATERIAL Y MÉTODOS - - - - - | - 11 |
| RESULTADOS - - - - - | - 16 |
| DISCUSIÓN - - - - - | - 40 |
| CONCLUSIONES- - - - - | - 47 |
| RECOMENDACIONES - - - - - | - 49 |
| REFERENCIAS - - - - - | - 51 |
| ANEXOS - - - - - | - 56 |

RESUMEN

INTRODUCCION. El hiperparatiroidismo secundario (HPS) es una de las principales complicaciones en los pacientes con enfermedad renal crónica, su tratamiento es a base de vitamina D activa o análogos de vitamina D para la inhibición de la secreción de la hormona paratiroidea (iPTH). El calcitriol oral es una alternativa efectiva en el control óptimo del hiperparatiroidismo secundario en niños con terapia de sustitución de la función renal

OBJETIVO. Evaluar la efectividad del calcitriol oral para el control del hiperparatiroidismo secundario en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

MATERIAL Y METODOS. Con un diseño observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo, se estudió una cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal con hiperparatiroidismo secundario, que fueron tratados con calcitriol oral a partir del 1º. de mayo del 2007 al 30 de noviembre del 2009. Se revisaron los expedientes y se registraron las variables demográficas, las dosis de calcitriol oral y la forma de administración, la dosis de carbonato de calcio y las siguientes mediciones: niveles séricos de iPTH cada 3 meses, niveles séricos de calcio, fósforo y producto fosfo-cálcico bimestralmente. Los datos capturados se analizaron con el programa SPSS versión 15.0. Se realizó estadística descriptiva; para las variables cualitativas empleando frecuencias y proporciones; para las cuantitativas medianas y cuartiles. Se realizaron 2 grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de éxito en el control del HPS con la terapia de calcitriol. Para comparar las diferencias entre los grupos con éxito y sin éxito se utilizó U de Mann-Whitney para variables continuas y Chi cuadrada para variables categóricas. Se analizó la supresión de la iPTH en cada grupo con la prueba de Wilcoxon. Un valor de $p < 0.05$ se considero como estadísticamente significativo.

RESULTADOS. Se estudiaron un total de 49 niños de los cuales 19 (38.7%) fueron mujeres. La edad varió de 1 a 16 años con una mediana de 14 años. Las causas principales de ERCT fueron: glomerulonefritis crónica 28 (57.1%) y las malformación de vías urinarias 12 (24.4%). Al ingresar al estudio 31 pacientes estaban en diálisis peritoneal (63.2%), 14 en hemodiálisis (28.5%) y 4 (8.1%) en hemodiafiltración, con una mediana en tiempo de terapia sustitutiva renal total de 14 meses y un tiempo máximo de 98 meses; 32 (65.3%) pacientes no habían tenido tratamiento sustitutivo previo. La mediana del tiempo de seguimiento en el estudio fue de 5 meses con un mínimo de 3 meses y un máximo de 12 meses. Todos ingresaron con PTH inicial mayor de 300 pg/ml, con una mediana de 840 pg/ml; la mediana de PTH al final del estudio fue de 652 pg/ml; hubo una disminución estadísticamente significativa ($p = 0.020$) entre los valores de PTH inicial y final. El 39% ($n = 19$) de los pacientes tuvieron éxito, definido como disminución de por lo menos un 30% de sus valores basales de iPTH en los primeros 3 meses de seguimiento. La mediana de la dosis de calcitriol empleada durante el estudio fue 0.012 mcg/k/día, la dosis mínima fue de 0.001 mcg/k/día y la máxima de 0.075 mcg/k/día. El 76% ($n = 37$) del total de pacientes recibieron el calcitriol en forma intermitente (pulsos). Cinco (10%) pacientes presentaron hipercalcemia; 20 (41%) cursaron con hipocalcemia. El 61% (30) de los pacientes cursó con hiperfosfatemia, 9 pacientes (18%) tuvieron los valores del producto fosfo-cálcico por arriba de lo recomendado. La dosis empleada de calcitriol fue estadísticamente mayor en el grupo con éxito ($p = 0.038$). Se observó una mayor respuesta al manejo con calcitriol en los pacientes con HPS severo ($p = 0.037$). El grupo con administración diaria de calcitriol presentó una mayor supresión de la iPTH estadísticamente significativa comparado con el grupo de pulsos orales ($p = 0.003$). No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de terapia de sustitución con la respuesta del HPS. Se obtuvo mayor porcentaje de éxito en el grupo con menos de 2 años en terapia sustitutiva, aunque sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.115$).

CONCLUSIONES. En el 39% de la población estudiada disminuyeron por lo menos un 30% los niveles séricos basales de la iPTH en los primeros 3 meses de tratamiento con calcitriol oral. El grupo de pacientes que tuvieron éxito recibieron una dosis de calcitriol mayor (0.013 mcg/k/día vs. 0.008 mcg/k/día, $p = 0.038$) que aquellos que no tuvieron éxito.

PALABRAS CLAVE. *Hiperparatiroidismo secundario, Enfermedad Renal Crónica, Calcitriol, Niños, Hemodiálisis, Diálisis peritoneal.*

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica (ERC) es el deterioro progresivo e irreversible de la función renal, y en los niños se diagnostica cuando el filtrado glomerular es menor de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ durante 3 meses o más, en presencia de marcadores de daño renal en sangre u orina, estudios de imagen y/o biopsia renal. La ERC se clasifica en 5 estadios considerando el filtrado glomerular y, cuando es menor de $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (estadio 5) los pacientes requieren de tratamiento sustitutivo de la función renal, con diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal.¹

Es precisamente en la infancia cuando es crucial el desarrollo de un esqueleto sano, y en los pacientes con enfermedad renal crónica a medida que la función renal disminuye, se producen alteraciones en el metabolismo mineral que traen como consecuencia alteraciones óseas que pueden acompañarse también de alteraciones cardiovasculares.²

Los trastornos sistémicos del metabolismo óseo y mineral de los pacientes con ERC se presenta cuando el filtrado glomerular se encuentra por debajo de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (estadio 3) y se manifiesta por uno o la combinación de los siguientes: alteraciones del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, anormalidades en la histología, crecimiento lineal y fortaleza del hueso y calcificaciones vasculares o en tejidos blandos. El término osteodistrofia renal describe las alteraciones óseas que ocurren como complicación de la enfermedad renal crónica; siendo la de alto recambio la más frecuente en la edad pediátrica^{3, 4}

El equilibrio fosfo-cálcico normal se mantiene por el efecto combinado de dos hormonas: la paratiroidea (PTH) y la $1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ o calcitriol; en los riñones se lleva a cabo la hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D_2 a 1,25 dihidroxivitamina D_3 o calcitriol, a través de la enzima 1 alfa hidroxilasa que se produce en los túbulos proximales.^{2,5}

El calcitriol es el metabolito activo de la vitamina D y sus acciones biológicas son mediadas a través del receptor de vitamina D (RVD), el cual se encuentra en diferentes tejidos entre los que se incluyen: intestino, riñón, hueso y glándulas paratiroides. Particularmente en los pacientes con ERC hay disminución en la cantidad y unión al RVD.⁵ En el intestino el calcitriol incrementa la absorción de calcio y fósforo a través de la activación del RVD en la mucosa intestinal, en el hueso incrementa la formación y resorción ósea, y en las paratiroides inhibe la síntesis de PTH.^{2,5}

Cuando la enfermedad renal progresa existe reducción en los niveles de calcitriol y, por ende, disminución de la absorción intestinal de calcio que lleva a hipocalcemia, estímulo principal de la secreción y liberación de PTH. Además se presenta disminución en la excreción renal de fósforo. Secundario a todo lo anterior puede haber hiperplasia de las glándulas paratiroides; y en conjunto, todas estas alteraciones constituyen el hiperparatiroidismo secundario.^{2,6}

En la infancia esto es particularmente importante pues como consecuencia de estas alteraciones hay retraso en el crecimiento pondo-estatural, calcificaciones extra esqueléticas^{7,8} y deformidades óseas, que van desde el engrosamiento epifisario, genu valgo y genu varo graves, hasta la presencia de rosario costal y fracturas óseas.⁹

El tratamiento del hiperparatiroidismo secundario requiere del control de la hiperfosfemia, con la restricción en la dieta y el uso de quelantes como el carbonato de calcio; los cuales retardan la absorción intestinal del mismo, siendo la piedra angular la restauración de los niveles del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.¹⁰ Con lo anterior se logra la reducción de los niveles séricos de PTH intacta (iPTH), lo cuál solo es posible con la administración de calcitriol o análogos de la vitamina D.¹¹

El grupo de la K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) en el 2005, recomienda que en la enfermedad renal crónica estadio 5 (pacientes en diálisis), se inicia tratamiento con calcitriol si los niveles de iPTH son > 300 pg/ml y

los valores de calcio y fósforo se encuentran dentro de lo normal para la edad.¹² La dosis de calcitriol depende del nivel de iPTH; se utiliza tres veces por semana de la siguiente forma: con iPTH entre 300 - 500 pg/ml, la dosis es 0.0075 mcg/kg (máximo 0.25 mcg), entre 600 - 1000 pg/ml a 0.015 mcg/kg (máximo 0.5 mcg) y si es > 1000 pg/ml, la dosis es 0.025 mcg/kg (máximo 1.0 mcg). El nivel de iPTH deseado es entre 200 y 300 pg/ml. La administración intermitente de calcitriol oral o endovenoso es más efectiva, que la dosis diaria.^{13,14} Los ajustes de la dosis dependerán de los niveles de PTH: si es < 150 pg/ml se suspende la vitamina D activa por 3 meses; si está entre 150 - 200 pg/ml, se reduce dosis a la mitad y se verifica en 2 meses. Si la PTH está entre 200 - 300 pg/ml se mantiene la dosis de vitamina D activa por 3 meses y, si está sobre 300 pg/ml, la dosis aumenta en un 25 a 50%.¹⁵

Los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 con hiperparatiroidismo severo (iPTH > 750 pg/ml) y formas nodulares de hiperplasia paratiroidea presentan un menor número de receptores de vitamina D, lo que incrementa el riesgo de calcificaciones extra óseas, considerándose necesario la identificación temprana de los pacientes respondedores a calcitriol. Además, hay que tener en cuenta que el incremento concomitante de los niveles séricos de calcio y producto fósforo x calcio, son factores limitantes para determinar la respuesta real al tratamiento con calcitriol oral, y que pueden estar influidos por la terapia de apoyo con quelantes de fósforo a base de calcio.¹⁶

El principal efecto adverso del calcitriol por vía oral es la hipercalcemia, que no se presenta con la vía intravenosa del mismo.¹⁷ A pesar de ello, se ha demostrado que ambas vías de administración son igualmente eficaces en el control del hiperparatiroidismo secundario, tanto en niños como en adultos en programas de hemodiálisis y diálisis peritoneal.^{18,19}

La paratiroidectomía es recomendada cuando los niveles de PTH son > 1000 pg/ml y existen deformidades óseas invalidantes, asociados a hiperfosfemia y/o hay hipercalcemia resistentes al tratamiento médico.

La efectividad del tratamiento quirúrgico para tratar el hiperparatiroidismo severo puede obtenerse con paratiroidectomía subtotal o total con auto trasplante de tejido paratiroideo.²⁰

Existen pocos estudios sobre el comportamiento del hiperparatiroidismo secundario de los pacientes pediátricos que recibieron calcitriol oral. Uno de ellos es un estudio prospectivo, observacional y longitudinal que se realizó en el Hospital de Pediatría Luis Calvo Mackenna, en Santiago, Chile; que incluyó 9 niños de entre 2 y 14 años con hiperparatiroidismo secundario, de los cuales 7 se encontraban en programa de hemodiálisis y 2 en programa de diálisis peritoneal, que recibieron calcitriol oral 2 veces por semana con seguimiento por 6 meses. Las dosis variaron según el peso administrándose 4mcg por dosis para los mayores de 30kg y 3mcg por dosis para los menores de 30kg. Observándose la disminución de un 68% de los niveles séricos de iPTH basal a los 2 meses de inicio del calcitriol. Asimismo se presentaron 8 episodios de hipercalcemia de 77 determinaciones realizadas.²¹ Resultados diferentes se obtuvieron en otro estudio realizado en el Hospital General de Massachussets de Boston, USA que incluyó a 17 niños con hiperparatiroidismo secundario en diálisis peritoneal, al comparar pulsos de calcitriol vía oral vs. vía intraperitoneal, sin obtener éxito en ninguno de los 2 grupos.²²

JUSTIFICACIÓN

El hiperparatiroidismo secundario es una de las principales complicaciones en pacientes con terapia de sustitución de la función renal, manifestándose particularmente en el niño con falla para crecer, deformidades óseas, fracturas y calcificaciones vasculares, contribuyendo así el desarrollo de enfermedad cardiovascular asociada a enfermedad renal crónica que actualmente es la primera causa de mortalidad tanto en niños como en adultos.

El calcitriol administrado por vía oral e intravenosa es útil en el control del hiperparatiroidismo secundario en niños,^{14,21} sin embargo nuestra Institución no tiene disponible la presentación para administración intravenosa. A partir de abril del 2007, se cuenta con la infraestructura para la determinación de los niveles séricos de iPTH; con lo cual ha sido posible mejorar el seguimiento de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario. El presente estudio determinó la efectividad de el calcitriol administrado por vía oral en la disminución de los niveles séricos de la iPTH, así como la frecuencia de sus efectos colaterales, con el propósito de contribuir a mejorar la calidad de la atención de nuestros pacientes con enfermedad renal crónica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál fue la efectividad del calcitriol oral para el control del hiperparatiroidismo secundario en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI?

HIPÓTESIS GENERAL

El calcitriol oral disminuye los niveles séricos de iPTH al menos en un 30% en los primeros 3 meses de tratamiento en el 90% de los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo secundario en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. El calcitriol oral no es efectivo para el control del HPS severo (>750 pg/ml) en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

2. El calcitriol administrado en pulsos orales tiene una efectividad del 90% comparado con el 40% con administración diaria en el control del HPS en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

3. El calcitriol oral produce incremento en los niveles séricos de calcio, fósforo y del producto calcio x fósforo en el 10% de los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo secundario en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad del calcitriol para el control del hiperparatiroidismo secundario en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar la respuesta del HPS severo en comparación con el HPS leve-moderado al tratamiento con calcitriol oral en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.
2. Comparar la respuesta del HPS con administración del calcitriol oral en pulsos vs. diariamente en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.
3. Comparar el efecto del calcitriol oral en los niveles séricos de calcio, fósforo y del producto calcio x fósforo en los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica con hiperparatiroidismo secundario en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DE REALIZACION

Departamento de Nefrología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F.

DISEÑO DEL ESTUDIO: observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo: estudio de una cohorte retrospectiva.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis y diálisis peritoneal con hiperparatiroidismo secundario, que fueron tratados con calcitriol oral a partir del 1º. de mayo del 2007.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Pacientes menores de 17 años.
- b. Ambos sexos.
- c. Diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 5 en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- d. Niveles de iPTH > 300 pg/ml.
- e. Que permanecieron en la misma terapia dialítica 3 meses previos al inicio del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Pacientes que no se les administró adecuadamente la dosis prescrita de calcitriol oral.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a. Expedientes incompletos.
- b. Pacientes que se hayan transplantado durante el periodo del estudio

- c. Pacientes que hayan cambiado de terapia de sustitución durante el periodo del estudio.

TIPO DE MUESTREO

No probabilística o por conveniencia.

VARIABLES

Dependientes

- Efectividad del calcitriol,
- Niveles séricos de iPTH, calcio, fósforo, producto calcio x fósforo.

Independientes

- dosis de calcitriol

Universales

- Sexo
- Edad
- Causa de enfermedad renal crónica

Confusoras

- Severidad del hiperparatiroidismo secundario
- Forma de administración del calcitriol
- Tipo de terapia de sustitución
- Tiempo en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal
- Dosis de carbonato de calcio

Operacionalización de las variables

| Variable | Definición Operacional | Escala de Medición | Dimensión | Fuente de información |
|--------------------------------------|---|--------------------|---|-----------------------|
| Efectividad del calcitriol | Disminución de al menos un 30% de los niveles séricos de iPTH en los primeros 3 meses de tratamiento | Nominal | 1.con éxito 2.sin éxito | Expediente clínico |
| iPTH | Niveles séricos de iPTH registradas en el expediente cada 3 meses. | Continua | pg/ml | Expediente clínico |
| Calcio | Niveles séricos de calcio registrados en el expediente cada 2 meses. | Continua | mg/dl | Expediente clínico |
| Fósforo | Niveles séricos de fósforo registrados en el expediente cada 2 meses. | Continua | mg/dl | Expediente clínico |
| Producto calcio x fósforo | Resultado de multiplicar el calcio por el fósforo sérico. Se obtendrá de los valores registrados en el expediente bimestralmente. | Continua | mg ² /dL ² | Expediente clínico |
| Dosis de calcitriol | Dosis de calcitriol vía oral registrada en el expediente prescrita por médico tratante. | Continua | mcg/kg/dosis | Expediente clínico |
| Sexo | Género del paciente consignado en el expediente. | Nominal | 1.masculino 2.femenino | Expediente clínico |
| Edad | Tiempo que ha vivido el niño desde su nacimiento hasta la fecha del estudio. | Continua | años | Expediente clínico |
| Causa de la enfermedad renal crónica | Entidad orgánica que condicionó la enfermedad renal crónica referida en el expediente. | Nominal | 1.Glomerulonefritis crónicas 2.Malformaciones de vías urinarias 3.Hipoplasia/displasia 4.Enfermedad de Alport 5.Otras | Expediente clínico |

| | | | | |
|--|--|----------|--|--------------------|
| Severidad del HPS | Clasificación del HPS según los niveles séricos de iPTH | Nominal | 1. HPS severo (> 750 pg/ml) 2. HPS leve-moderado (< 750 pg/ml) | Expediente clínico |
| Forma de administración del calcitriol | Forma de administración del calcitriol registrada en el expediente prescrita por médico tratante | Nominal | 1.pulsos 2.diaria | Expediente clínico |
| Tipo de terapia de sustitución | Terapia de sustitución de la función renal referida en el expediente durante el periodo del estudio. | Nominal | 1. Diálisis peritoneal 2. Hemodiálisis | Expediente clínico |
| Tiempo en hemodiálisis o diálisis peritoneal | Tiempo en que el paciente ha recibido sesiones de hemodiálisis o diálisis peritoneal | Continua | meses | Expediente clínico |
| Dosis de carbonato de calcio | Dosis de carbonato de calcio vía oral prescrita por médico tratante y registrada en el expediente. | Continua | gr/día | Expediente clínico |

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se colectó información de la base de datos de las unidades de hemodiálisis y de diálisis peritoneal del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social de los expedientes de pacientes vigentes en el periodo 1º. de mayo del 2007 al 30 de noviembre del 2009.

2. Previa autorización directiva, los investigadores acudieron al departamento de archivo clínico del Hospital de Pediatría del CMN siglo XXI del IMSS y se solicitaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio.

3. Se revisaron los expedientes de los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal con hiperparatiroidismo secundario que fueron tratados con calcitriol oral a partir del 1º. de mayo del 2007 al 30 de noviembre del 2009.

4. Se concentró toda la información requerida de acuerdo a lo establecido en el instrumento de recolección de datos (Anexo 1), esto es: las variables demográficas, los niveles séricos de iPTH cada 3 meses, las dosis establecidas de calcitriol oral y la forma de administración, las dosis de carbonato de calcio, asimismo, se registraron los niveles séricos de calcio, fósforo, producto calcio x fósforo bimestralmente.

5. La información se capturó en una base de datos, previa codificación de fichas y verificación de la información y se analizó con el programa Statistical Package of Social Science (SPSS) versión 15.0.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva; para las variables cualitativas empleando frecuencias y proporciones; para las cuantitativas medianas y cuartiles. Se realizaron 2 grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de éxito en el control del HPS con la terapia de calcitriol oral. Para comparar las diferencias entre los grupos con éxito y sin éxito se utilizó U de Mann-Whitney para variables continuas y Chi cuadrada para variables categóricas. Se analizó la supresión de la iPTH en cada grupo con la prueba de Wilcoxon. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1º de mayo del 2007 al 30 de noviembre del 2009 había en los programas de diálisis peritoneal y hemodiálisis 94 pacientes, de los cuales 58 cumplieron con los criterios de inclusión. Se eliminaron 9 por expediente incompleto.

CARACTERISTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

Población y tratamiento previo

Se estudiaron un total de 49 niños, de los cuales 19 (38.7%) fueron mujeres. La edad varió de 1 a 16 años con una mediana de 14 años y el 73% de los pacientes eran mayores de 12 años. Las causas principales de IRCT fueron: glomerulonefritis crónica 28 (57.1%), malformación de vías urinarias 12 (24.4%), hipoplasia/displasia renal 3 (6.1%) (tabla 1). En cuanto a la modalidad de terapia sustitutiva al ingresar al estudio: 31 estaban en diálisis peritoneal (63.2%), 14 en hemodiálisis (28.5%) y 4 (8.1%) en hemodiafiltración, con una mediana en tiempo de terapia sustitutiva renal total de 14 meses (Q₂₅: 9.5, Q₇₅: 26.5), y un tiempo máximo de 98 meses; 32 (65.3%) pacientes no habían tenido tratamiento sustitutivo previo. Antes del estudio 14 pacientes no habían recibido calcitriol y 35 pacientes lo recibieron con una mediana de 13 meses (Q₂₅: 9, Q₇₅: 23). (Cuadro 1)

Respuesta del hiperparatiroidismo secundario

La mediana del tiempo de seguimiento en el estudio fue de 5 meses con un mínimo de 3 meses y un máximo de 12 meses. Todos ingresaron con PTH inicial mayor de 300 pg/ml, con una mediana de 840 pg/ml (Q₂₅: 565, Q₇₅: 1140); la mediana de PTH al final del estudio fue de 652 pg/ml (Q₂₅: 352, Q₇₅: 1002); hubo una disminución estadísticamente significativa ($p = 0.020$) entre los valores de PTH inicial y final. El 39% ($n = 19$) de los pacientes tuvieron éxito, definido como disminución de por lo menos un 30% de sus valores basales de iPTH en los primeros 3 meses de seguimiento. (Cuadro 2)

Tratamiento

La mediana de la dosis de calcitriol empleada durante el estudio fue 0.012 mcg/k/día, la dosis mínima fue de 0.001 mcg/k/día y la máxima de 0.075 mcg/k/día. El 76% (n = 37) del total de pacientes recibieron el calcitriol en forma intermitente (pulsos). El tiempo total de ingesta de calcitriol tuvo una mediana de 13 meses (Q₂₅: 9, Q₇₅:23). El 39% del total de los pacientes (n = 19) recibieron las dosis de acuerdo a lo recomendado por KDOQI; el 47% de los pacientes (n = 23) tuvieron dosis mayores a las recomendadas y el 14% (n = 7) recibió dosis inferiores a las recomendadas. (Cuadro 2)

Parámetros bioquímicos

Calcio. En cuanto a los niveles de calcio sérico promedio se obtuvo una mediana de 9mg/dl (Q₂₅: 8.3, Q₇₅: 9.6); 5 (10%) pacientes presentaron hipercalcemia; 20 (41%) cursaron con hipocalcemia y 24 (49%) pacientes se mantuvieron normocalcémicos.

Fósforo. La mediana del promedio del fósforo sérico fue de 5.1 mg/dl (Q₂₅: 4.4, Q₇₅: 5.8). Durante el estudio el 61% (30) de los pacientes se mantuvo con los niveles séricos de fósforo por arriba del valor esperado según las recomendaciones KDOQI.

Producto fosfo-cálcico. La mediana del promedio del producto fosfo-cálcico fue de 47mg²/dl² (Q₂₅: 38, Q₇₅: 55); 9 pacientes (18%) tuvieron los valores por arriba de lo recomendado. (Cuadro 2)

Comparación de grupos según respuesta a calcitriol

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a su respuesta a la terapia con calcitriol. El *grupo 1* (n = 19) incluyó a los pacientes con éxito (disminución de un 30% de los niveles de iPTH respecto a sus valores basales, en los primeros 3 meses de seguimiento) y el *grupo 2* (n = 30) incluyó a los pacientes sin éxito (es decir, los pacientes con disminución de los valores de iPTH menor al 30% en los primeros 3 meses de seguimiento, o los que tuvieron incremento en sus niveles de hormona paratiroidea).

Ambos grupos fueron similares en distribución por sexo, edad y etiología. Hubo predominio del sexo masculino (68% vs. 57%, p = 0.411); la mediana de edad en años fue de 13 (Q₂₅: 9, Q₇₅: 14) vs. 14 (Q₂₅:13, Q₇₅:15) p = 0.069. En la etiología se observó el predominio de las glomerulonefritis crónicas (42% vs. 66%, p = 0.075) seguidas por las malformaciones de vías urinarias.

El grupo 1 tuvo menor tiempo en terapia de sustitución: 12 meses (Q₂₅:5, Q₇₅:20) vs. 17 (Q₂₅:10, Q₇₅:29), pero sin diferencia estadísticamente significativa (p = 0.272). La diálisis peritoneal fue la terapia de sustitución predominante (53% vs. 70%, p = 0.075). El porcentaje de sujetos que tuvo previamente un trasplante renal en el grupo 1 fue de 16%, en comparación con el grupo 2 que tuvo un 27%, p = 0.374. La proporción de pacientes que no tuvo ingesta de calcitriol previo al estudio fue de 27% en el grupo 1 y de 33% en el grupo 2, p = 0.317. (Cuadro 3)

En el grupo con éxito los niveles séricos de iPTH basales fueron casi estadísticamente mayores que los del grupo 2 con una mediana de 922 pg/ml (Q₂₅: 694, Q₇₅: 1322) vs. 680 pg/ml (Q₂₅: 514, Q₇₅: 1049), p = 0.050. Al final del estudio, en el grupo 1 se obtuvo una disminución estadísticamente significativa de 922 pg/ml a 247 pg/ml (Q₂₅: 124, Q₇₅: 596), p = 0.012; y en el grupo 2, hubo un incremento estadísticamente significativo de los niveles de iPTH de 680 pg/ml a 935 pg/ml (Q₂₅: 483, Q₇₅: 1171), p = 0.031. En el grupo 2, 8 pacientes alcanzaron

la disminución del 30% de los niveles de PTH deseada en un periodo de 4 – 12 meses, con una mediana de 6 meses.

El tiempo total de ingesta de calcitriol en meses fue semejante en ambos grupos con una mediana de 15 meses (Q_{25} : 7, Q_{75} : 21) para el grupo 1 y una mediana de 15 meses (Q_{25} :4, Q_{75} :26) para el grupo 2, con un valor de $p = 0.984$. La dosis empleada de calcitriol durante el estudio fue estadísticamente mayor en el grupo 1, con una mediana de 0.013 mcg/k/día (Q_{25} : 0.010, Q_{75} : 0.026, $p = 0.038$) comparado con el grupo 2, el cuál tuvo una mediana de 0.008 mcg/k/día (Q_{25} : 0.003, Q_{75} : 0.018). Y por dosis de mcg/día, en el grupo 1 se obtuvo una mediana de 1 mcg (Q_{25} : 0.5, Q_{75} : 1) y en el grupo 2 la mediana fue de 0.62 mcg (Q_{25} : 0.25, Q_{75} : 1, $p = 0.049$). Las dosis recomendadas en las guías KDOQI de acuerdo a los niveles de PTH inicial están en el anexo 2. En el grupo con éxito ($n = 19$), 8 pacientes recibieron el calcitriol en dosis recomendadas, 10 tuvieron dosis mayores a las recomendadas y 1 paciente tuvo dosis inferiores a las recomendadas. En el grupo sin éxito ($n = 30$), 11 pacientes recibieron dosis recomendadas, 13 pacientes tuvieron dosis mayores a las recomendadas y 6 pacientes tuvieron dosis inferiores a las recomendadas. Cabe mencionar que en el grupo sin éxito, 8 pacientes alcanzaron la disminución de los niveles de iPTH deseada después de los 3 meses de seguimiento, y de estos, 3 pacientes tuvieron dosis adecuadas a lo recomendado, 3 pacientes recibieron dosis mayores a lo recomendado y 2 pacientes recibieron dosis inferiores a lo recomendado. (Cuadro 4)

Respecto a la forma de administración del calcitriol, se administró en pulsos en la mayoría de los pacientes en ambos grupos (74% vs. 77%, $p = 0.813$). Tampoco se encontró significancia estadística al comparar los valores séricos de calcio (9.2 mg/dl vs. 8.7 mg/dl, $p = 0.079$), fósforo (5.1 mg/dl vs. 5 mg/dl, $p = 0.411$) y producto fosfo-cálcico ($47\text{mg}^2/\text{dl}^2$, vs. $45.7\text{mg}^2/\text{dl}^2$ $p = 0.853$) durante el estudio. En cuanto a los efectos secundarios del calcitriol se observó hipercalcemia en 3 pacientes (16%) del grupo 1 y en 2 pacientes (7%) del grupo 2,

pero sin diferencia estadística ($p = 0.304$); asimismo, también se presentó hiperfosfatemia con base a lo recomendado por KDOQI en el 70% ($n = 21$) de los pacientes del grupo 2, en comparación con el 47% ($n = 9$) del grupo 1, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.284$). El producto fosfo-cálcico se elevó por arriba de lo recomendado en proporción similar en ambos grupos (16% vs. 20%, $p = 0.874$). (Cuadro 5)

Comparando a los pacientes que tuvieron éxito con los que no lo tuvieron, la única diferencia que se encontró fue que la dosis empleada de calcitriol durante el estudio fue estadísticamente mayor en el grupo con éxito, además se observó que el 95 % de los pacientes con éxito recibieron dosis recomendadas o mayores a las recomendadas según KDOQI. En el grupo sin éxito el 20% recibieron dosis por debajo de lo recomendado.

Comparación de grupos según niveles de iPTH basal

En algunos estudios se ha descrito que los pacientes con HPS severo, tienen menor respuesta al calcitriol, por ello dividimos a los pacientes en 2 grupos de acuerdo a sus niveles séricos de hormona paratiroidea al inicio del estudio. El *grupo 1* ($n = 27$) incluyó a los pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPS) severo (niveles de iPTH basal mayor de 750 pg/ml) y el *grupo 2* ($n = 22$) incluyó a los pacientes con HPS leve y moderado (niveles séricos de iPTH basales menores de 750 pg/ml).

Ambos grupos fueron similares en distribución por sexo, edad y etiología. Predominó el sexo masculino (71% vs. 55%, $p = 0.145$); la mediana de edad en años fue de 14 (Q_{25} : 13, Q_{75} : 15) vs. 13 (Q_{25} :10, Q_{75} :15, $p = 0.855$), y en la etiología se observó predominio de las glomerulonefritis crónicas (59% vs. 54%, $p = 0.677$).

El grupo 1 tuvo mayor tiempo en terapia de sustitución: 16 meses (Q₂₅:11, Q₇₅:25) vs. 12.5 (Q₂₅:8, Q₇₅:30), pero sin diferencia estadísticamente significativa (p = 0.615). La diálisis peritoneal fue la terapia de sustitución predominante (67% vs. 59%, p = 0.450). El porcentaje de sujetos que tuvo previamente un trasplante renal fue igual en ambos grupos (22% vs. 22%, p = 0.966). La mayoría de los sujetos en ambos grupos no tuvieron ingesta de calcitriol previo al estudio (81% vs. 59%, p = 0.280). (Cuadro 6)

Al final del estudio, en el grupo con HPS severo se obtuvo una disminución estadísticamente significativa en los niveles séricos de iPTH de 1073 pg/ml a 728 pg/ml (Q₂₅: 429, Q₇₅: 987), p = 0.022; alcanzándose la disminución de un 30% de los valores de iPTH basales en los primeros 3 meses de seguimiento en el 59% de los pacientes (n = 14). En el grupo 2, también hubo disminución en los niveles séricos de iPTH de 534 pg/ml a 455 pg/ml (Q₂₅: 309, Q₇₅: 1027), pero sin ser estadísticamente significativo (p = 0.073), obteniéndose solo en el 23% de los pacientes (n = 5) la disminución de los niveles séricos de iPTH deseado. (Cuadro 7)

El tiempo total en que ingirieron calcitriol fue casi estadísticamente diferente en ambos grupos (p = 0.050). El grupo 1 recibió calcitriol por más tiempo con una mediana de 18 meses (Q₂₅: 9, Q₇₅: 29), en comparación con el grupo 2 que tuvo una mediana de 11.5 meses (Q₂₅:4, Q₇₅:22). La dosis empleada de calcitriol durante el estudio fue estadísticamente mayor en el grupo 1 (p = 0.011), con una mediana de 0.014 mcg/k/día (Q₂₅: 0.008, Q₇₅: 0.025) comparado con el grupo 2, el cuál tuvo una mediana de 0.005 mcg/k/día (Q₂₅: 0.001, Q₇₅: 0.011). Respecto a la forma de administración del calcitriol, en ambos grupos la mayoría de los pacientes recibieron calcitriol en pulsos, pero hubo una proporción estadísticamente mayor en el grupo con valores basales de iPTH <750 pg/ml (91% vs. 63%, p = 0.024). No se encontró diferencia estadística al comparar los valores séricos de calcio (8.9 mg/dl vs. 9.1 mg/dl, p = 0.984), fósforo (5.1 mg/dl vs. 4.8 mg/dl, p = 0.594) y producto fosfo-cálcico (47.8 mg²/dl², vs. 42.8 mg²/dl², p =

0.753) durante el estudio. En cuanto a los efectos secundarios del calcitriol se observó hipercalcemia en 3 pacientes (11%) del grupo 1 y en 2 pacientes (9%) del grupo 2, pero sin diferencia estadística ($p = 0.816$); asimismo, también se presentó hiperfosfatemia con base a lo recomendado en 17 pacientes (63%) del grupo 1 y 13 pacientes (59%) en el grupo 2, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.275$). El producto fosfo-cálcico se elevó por arriba de lo recomendado en proporción similar en ambos grupos (19% vs. 18%, $p = 0.512$). (Cuadro 8)

En éste estudio, observamos que tuvieron mayor respuesta al manejo con calcitriol los pacientes con HPS severo, los cuales recibieron una dosis de calcitriol estadísticamente mayor y por más tiempo durante el estudio. La forma de administración en pulsos no tuvo mayor efectividad para el control del HPS.

Comparación de grupos según forma de administración del calcitriol

Algunos estudios han reportado que la respuesta al calcitriol oral para el control de hiperparatiroidismo secundario es mayor cuando se administra en pulsos, por lo cual se formaron 2 grupos de acuerdo a la forma de administración del calcitriol. El *grupo 1* ($n = 37$) incluyó a los pacientes con administración del calcitriol en forma intermitente o pulsos y el *grupo 2* ($n = 12$) incluyó a los pacientes a quienes se les administró el calcitriol diariamente.

Los grupos fueron similares en distribución por sexo, edad y etiología. Hubo predominio del sexo masculino (54% vs. 83%, $p = 0.070$); la mediana de la edad en años fue de 14 ($Q_{25}: 11$, $Q_{75}: 15$) vs. 14 ($Q_{25}:13$, $Q_{75}:15$, $p = 0.638$) y en la etiología se observó el predominio de las glomerulonefritis crónicas (60% vs. 50%, $p = 0.426$) seguidas por las malformaciones de vías urinarias.

El grupo 1 tuvo menor tiempo en terapia de sustitución: 13 meses ($Q_{25}:7.5$, $Q_{75}:22.5$) vs. 25 ($Q_{25}:12$, $Q_{75}:64$), pero sin diferencia estadísticamente significativa

($p = 0.075$). La diálisis peritoneal fue la terapia de sustitución predominante (62% vs. 67%, $p = 0.484$). El porcentaje de sujetos en cada grupo que tuvo previamente un trasplante renal no tuvo significancia estadística en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 (19% vs. 33%, $p = 0.298$). La mayoría de los sujetos en ambos grupos no tuvieron ingesta de calcitriol previo al estudio (65% vs. 91%, $p = 0.174$). (Cuadro 9)

En el grupo 2 (con administración diaria del calcitriol) los niveles séricos de iPTH basales fueron estadísticamente mayores que los del grupo 1 (pulsos) con una mediana de 1057 pg/ml (Q_{25} : 859, Q_{75} : 1219) vs. 694 pg/ml (Q_{25} : 514, Q_{75} : 940), $p = 0.044$. Al final del estudio, en el grupo 2 se obtuvo una disminución estadísticamente significativa de 1057 pg/ml a 712 pg/ml (Q_{25} : 426, Q_{75} : 971), $p = 0.003$; y en el grupo 1, también hubo disminución en los niveles séricos de iPTH, pero sin ser estadísticamente significativo de 694 pg/ml a 559 pg/ml (Q_{25} : 264, Q_{75} : 1036), $p = 0.062$, sin embargo, el porcentaje de éxito obtenido en los dos grupos fue similar (38% vs. 42%, $p = 0.813$). (Cuadro 10)

El tiempo total de ingesta de calcitriol en meses fue semejante en ambos grupos con una mediana de 15 meses (Q_{25} : 4.5, Q_{75} : 22) para el grupo 1 y una mediana de 16.5 meses (Q_{25} : 6.2, Q_{75} : 36.2) para el grupo 2, con un valor de $p = 0.279$. La dosis empleada de calcitriol durante el estudio fue estadísticamente mayor en el grupo con administración diaria ($p = 0.001$), con una mediana de 0.023 mcg/k/día (Q_{25} : 0.013, Q_{75} : 0.038) vs. 0.009 mcg/k/día (Q_{25} : 0.004, Q_{75} : 0.014) en el grupo con pulsos. No se encontró significancia estadística al comparar los valores séricos de calcio en el grupo 1 y grupo 2, respectivamente (9.1 mg/dl vs. 8.4 mg/dl, $p = 0.068$), fósforo (4.9 mg/dl vs. 5.7 mg/dl, $p = 0.069$) y producto fosfo-cálcico ($42.7 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, vs. $50.6 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ $p = 0.250$) durante el estudio. En cuanto a los efectos secundarios del calcitriol únicamente se presentó hipercalcemia en el 14% de los pacientes ($n = 5$) del grupo con pulsos, sin presentarse en el grupo con administración diaria del calcitriol, $p = 0.179$; en relación a la hiperfosfatemia, se observó predominio en los pacientes del grupo 2

(83% vs. 20%, $p = 0.182$). El producto fosfo-cálcico se elevó con base a lo recomendado en 6 pacientes (16%) del grupo 1 y 3 pacientes (25%) en el grupo 2, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.635$). (Cuadro 11)

A diferencia de lo reportado en estudios previos y lo recomendado por KDOQI, en el actual estudio el grupo con administración diaria del calcitriol en contraposición a el grupo con pulsos, tuvo una disminución significativa de los niveles séricos basales de PTH, observándose además que fue el grupo que recibió dosis de calcitriol estadísticamente mayores. El grupo que recibió calcitriol diariamente también tuvo niveles séricos de PTH mayores. Todos los pacientes que presentaron hipercalcemia recibieron el calcitriol en pulsos. En cambio, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa, la hiperfosfatemia fue más frecuente en el grupo que recibió calcitriol diariamente.

La administración en pulsos de calcitriol tuvo menor respuesta que la administración diaria y ésta respuesta tuvo relación con la dosis de calcitriol administrada, más que con la forma de administración.

Comparación de grupos según el tipo de terapia de sustitución renal

Un estudio en niños reportó mejor respuesta con calcitriol en pacientes en hemodiálisis en comparación con pacientes con diálisis peritoneal, por lo cual se dividieron a los pacientes en 2 grupos de acuerdo al tipo de terapia de sustitución renal que tuvieron durante el estudio. El *grupo 1* ($n = 31$) incluyó a los pacientes con diálisis peritoneal y el *grupo 2* ($n = 18$) incluyó a los pacientes con hemodiálisis.

Ambos grupos fueron similares en distribución por sexo, edad y etiología. Predominó el sexo masculino (55% vs. 72%, $p = 0.229$); la mediana de edad en años fue de 14 (Q_{25} : 11, Q_{75} : 15) vs. 14 (Q_{25} :12, Q_{75} :15, $p = 0.923$), y en la etiología se observó predominio de las glomerulonefritis crónicas (61% vs. 51%, $p = 0.121$).

El tiempo en terapia de sustitución fue estadísticamente mayor en el grupo de hemodiálisis en comparación con el grupo de diálisis peritoneal: 20 meses (Q₂₅:13, Q₇₅:41) vs. 12 (Q₂₅:5, Q₇₅:23), $p = 0.007$. El porcentaje de sujetos que tuvo previamente un trasplante renal no tuvo diferencia estadísticamente significativa (16% vs. 33%, $p = 0.164$). (Cuadro 12)

Al final del estudio, en el grupo de diálisis peritoneal se obtuvo una disminución estadísticamente no significativa en los niveles séricos de iPTH de 859 pg/ml a 711 pg/ml (Q₂₅: 360, Q₇₅: 952), $p = 0.108$; alcanzándose la disminución de los niveles séricos de iPTH deseado en el 32% de los pacientes ($n = 10$). Sin embargo, en el grupo de hemodiálisis aunque también hubo disminución en los niveles séricos de iPTH sin significancia estadística de 738 pg/ml a 596 pg/ml (Q₂₅: 258, Q₇₅: 1072, $p = 0.196$), se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes con éxito (50%), sin ser estadísticamente diferente al compararse con el porcentaje de éxito obtenido en el grupo de diálisis peritoneal ($p = 0.219$). (Cuadro 13)

La mayoría de los sujetos en ambos grupos no tuvieron ingesta de calcitriol previo al estudio (65% vs. 83%, $p = 0.476$) y el tiempo en que ingirieron calcitriol fue diferente en ambos grupos, aunque sin significancia estadística ($p = 0.166$). El grupo 1 recibió calcitriol por menos tiempo con una mediana de 14 meses (Q₂₅: 4, Q₇₅: 22), en comparación con el grupo 2 que tuvo una mediana de 18 meses (Q₂₅:11, Q₇₅:26), $p = 0.166$. La dosis empleada de calcitriol durante el estudio fue similar en ambos grupos ($p = 0.983$); el grupo 1 tuvo una mediana de 0.012 mcg/k/día (Q₂₅: 0.005, Q₇₅: 0.021) y el grupo 2 tuvo una mediana de 0.012 mcg/k/día (Q₂₅: 0.007, Q₇₅: 0.016). Respecto a la forma de administración del calcitriol, la mayoría de los pacientes en cada grupo lo recibieron en pulsos, sin diferencia estadísticamente significativa (74% vs. 77%, $p = 0.779$). No se encontró diferencia estadística al comparar los valores séricos de calcio (9.1 mg/dl vs. 8.7 mg/dl, $p = 0.502$). Los niveles séricos del fósforo y producto fosfo-cálcico

se observaron estadísticamente mayores en el grupo de diálisis peritoneal en comparación con el grupo de hemodiálisis: fósforo (5.3 mg/dl vs. 4.6 mg/dl, $p = 0.008$) y producto fosfo-cálcico ($50.3 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, vs. $38.7 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ $p = 0.004$). (Cuadro 14)

En cuanto a los efectos secundarios del calcitriol se observó hipercalcemia solo en el grupo de diálisis peritoneal (16%, $p = 0.072$); asimismo, también se presentó hiperfosfatemia con base a lo recomendado en 21 pacientes (68%) del grupo 1 y 9 pacientes (50%) en el grupo 2, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.459$). En relación al producto fosfo-cálcico se observó elevación por arriba de los valores recomendados en el 29% ($n = 9$) del grupo con diálisis peritoneal, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.033$) en comparación con el grupo de hemodiálisis en el cuál todos los pacientes presentaron valores en rangos recomendados.

A diferencia de un estudio que reportó mayor efectividad en el grupo de hemodiálisis en comparación con el grupo de diálisis peritoneal, nuestro estudio no encontró diferencia estadísticamente significativa en la respuesta del HPS con el calcitriol en el grupo de hemodiálisis vs. diálisis peritoneal; pero si se encontró una mayor elevación estadísticamente significativa de los niveles séricos de fósforo y del producto fosfo-cálcico en el grupo de diálisis peritoneal.

Comparación de grupos de acuerdo a tiempo en terapia de sustitución

Aunque no hay estudios en los cuales se haya analizado el tiempo en terapia dialítica como factor que puede influir en la respuesta del HPS y el tiempo en terapia de sustitución de nuestros niños con enfermedad renal crónica es mayor que en otros países donde se transplantan a edades más tempranas, se decidió comparar a nuestros pacientes de acuerdo al tiempo en terapia de sustitución con intención de determinar si éste factor influye en el control del hiperparatiroidismo secundario. El *grupo 1* ($n = 14$) incluyó a los pacientes con más de 2 años en

terapia de sustitución y el *grupo 2* (n = 35) incluyó a los pacientes con menos de 2 años en terapia de sustitución.

Ambos grupos fueron similares en distribución por sexo con predominio del sexo masculino (79% vs. 454, p = 0.166); la mediana de edad en años fue mayor en el grupo 1 en comparación con el grupo 2, pero sin ser estadísticamente significativo: 14.5 (Q₂₅: 13.7, Q₇₅: 16) vs. 13 (Q₂₅:11, Q₇₅:15), p = 0.057. En la etiología se observó el predominio de las glomerulonefritis crónicas (64% vs. 54%, p = 0.651) seguidas por las malformaciones de vías urinarias.

La hemodiálisis fue la terapia de sustitución predominante en el grupo 1 (57%) a diferencia del grupo 2 en el que predominó la diálisis peritoneal (71%, p = 0.166). El porcentaje de sujetos que tuvo previamente un trasplante renal fue estadísticamente mayor en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 (64% vs. 6%, p = 0.000). La proporción de pacientes que no tuvo ingesta de calcitriol previo al estudio también fue estadísticamente diferente, con un mayor porcentaje en el grupo 1 (93% vs. 63%, p = 0.036). (Cuadro 15)

Los niveles séricos de iPTH basales fueron similares en los 2 grupos; el grupo 1 tuvo una mediana de 803 pg/ml (Q₂₅: 362, Q₇₅: 1511) y el grupo 2 tuvo una mediana de 840 pg/ml (Q₂₅: 577, Q₇₅: 1042), p = 0.833. Al final del estudio, en el grupo con menos de 2 años en terapia de sustitución se obtuvo una disminución estadísticamente significativa de la iPTH de 840 pg/ml a 596 pg/ml (Q₂₅: 247, Q₇₅: 952), p = 0.044; y en el grupo con más de 2 años también hubo disminución en los niveles séricos de iPTH pero sin ser estadísticamente significativo de 803 pg/ml a 712 pg/ml (Q₂₅: 437, Q₇₅: 1399), p = 0.076. Al comparar los grupos por porcentaje de pacientes con éxito, se observó mayor porcentaje (45%) en el grupo con menos de 2 años en terapia de sustitución en comparación con el 21% en el grupo con mayor de 2 años en terapia de sustitución, sin ser estadísticamente diferente (p = 0.115).

El tiempo total de ingesta de calcitriol en meses fue estadísticamente mayor en el grupo 1 con una mediana de 26 meses (Q_{25} : 17, Q_{75} : 34) vs. una mediana de 12 meses (Q_{25} :4, Q_{75} :18) para el grupo 2, con un valor de $p = 0.003$. La dosis empleada de calcitriol durante el estudio fue similar en ambos grupos; el grupo 1, con una mediana de 0.012 mcg/k/día (Q_{25} : 0.009, Q_{75} : 0.026, $p = 0.166$) y el grupo 2 tuvo una mediana de 0.010 mcg/k/día (Q_{25} : 0.004, Q_{75} : 0.021). (Cuadro 16)

Respecto a la forma de administración del calcitriol, se administró en pulsos en la mayoría de los pacientes en el grupo 2 (con menos de 2 años en terapia de sustitución renal), en comparación con el grupo 1 (con más de 2 años en terapia de sustitución renal), pero sin ser diferente estadísticamente (83% vs. 57%, $p = 0.059$). Tampoco se encontró significancia estadística al comparar los valores séricos de calcio (8.7 mg/dl vs. 8.7 mg/dl, $p = 0.580$), fósforo (4.8 mg/dl vs. 4.8 mg/dl, $p = 0.492$) y producto fosfo-cálcico ($42 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, vs. $42 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, $p = 0.413$) durante el estudio. En cuanto a los efectos secundarios del calcitriol todos los pacientes que presentaron hipercalcemia ($n = 5$) correspondieron al grupo 2 ($p = 0.136$). Se presentó hiperfosfatemia con base a lo recomendado por KDOQI en el 57% ($n = 8$) de los pacientes del grupo 1, en comparación con el 63% ($n = 22$) del grupo 2, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.541$). El producto fosfo-cálcico se elevó por arriba de lo recomendado estadísticamente mayor en el grupo 2 en comparación con el grupo 1 (23% vs. 7%, $p = 0.005$). (Cuadro 17)

Aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de éxito entre los grupos con más o menos de 2 años en terapia dialítica, el grupo con menos de 2 años en terapia de sustitución tuvo mayor porcentaje de éxito, por lo cual se realizó un subanálisis de este grupo para observar el comportamiento del éxito en relación al tiempo en diálisis, encontrándose una tendencia de mayor éxito a menor tiempo en terapia de sustitución. El grupo con menos de 6 meses en terapia dialítica tuvo 54% de éxito y el grupo con más de 24 meses tuvo un 21% de éxito. (Cuadro 18, gráfico 1)

En resumen, encontramos que en el grupo en terapia sustitutiva por más de 2 años predominó la hemodiálisis, y la diferencia observada fue que hubo mayor porcentaje de pacientes con trasplante renal y más pacientes recibieron calcitriol previo al estudio. El grupo con menos de 2 años en terapia sustitutiva tuvo casi el doble de la proporción de pacientes con éxito, aunque no fue estadísticamente significativo, sin relacionarse con la dosis de calcitriol recibida. Todos los pacientes con hipercalcemia estuvieron en este grupo.

Pacientes con hipercalcemia

El 10% (5/49) de los pacientes presentaron hipercalcemia. Todos estaban en programa de diálisis peritoneal y recibieron el calcitriol en pulsos. El tiempo de administración del calcitriol tuvo una mediana de 3 meses con mínimo de 3 meses y un máximo de 36 meses, la mediana de la dosis de calcitriol empleada durante el estudio fue de 0.014 mcg/k/día (Q₂₅: 0.008, Q₇₅: 0.032). Los pacientes estuvieron en terapia de sustitución por un mínimo de 1 mes, y un máximo de 16 meses, con una mediana de 5 meses. Todos los pacientes presentaron elevación de los niveles séricos de fósforo y del producto fosfo-cálcico por arriba de lo recomendado y, todos recibieron dosis mayores a las recomendadas alcanzando éxito solo 3 de ellos.

Pacientes con fósforo elevado según recomendaciones

El 61% (30/49) de los pacientes presentaron hiperfosfatemia. El 70% (21/30) estaba en programa de diálisis peritoneal y el 67% (20/30) recibió el calcitriol en pulsos. Recibieron el calcitriol por una mediana de 14 meses (Q₂₅: 4.7, Q₇₅: 22). La mediana de la dosis de calcitriol empleada durante el estudio fue de 0.011 mcg/k/día (Q₂₅: 0.004, Q₇₅: 0.021). Estuvieron en terapia de sustitución por una mediana de 13.5 meses (Q₂₅: 8.2, Q₇₅: 25.2). El 47% de los pacientes recibió dosis recomendadas y el 40% recibió dosis mayores a las recomendadas. El 30% (9/30) de los pacientes tuvieron éxito.

Es esperado que los niveles séricos de PTH descieran a través del tiempo con el tratamiento a base de calcitriol oral. Se realizaron en total 122 determinaciones de iPTH durante el estudio y se distribuyeron éstas en grupos de acuerdo a el numero de medición correspondiente en cada paciente para observar su comportamiento en el tiempo de tratamiento; y al graficarse se corroboró una tendencia a la disminución de los niveles de PTH a través del tiempo (Gráfico 2). En el 60% (n = 29) de los pacientes la segunda medición de iPTH correspondió a su iPTH final. (Cuadro 19)

CUADROS Y GRAFICOS

Cuadro 1. Características generales del grupo de estudio

| | No. pacientes | Frecuencia (%) |
|--|-----------------|----------------|
| SEXO | | |
| Masculino | 30 | 61,2 |
| Femenino | 19 | 38,7 |
| EDAD | | |
| < 2 años | 1 | 3 |
| 2 - 5 años | 5 | 10 |
| 6 – 12 años | 7 | 14 |
| > 12 años | 36 | 73 |
| ETIOLOGIA IRCT | | |
| Glomerulonefritis crónicas | 28 | 57,1 |
| Malformación de vías urinarias | 12 | 24,4 |
| Hipoplasia-Displasia | 3 | 6,1 |
| Nefropatía por IgA | 1 | 2 |
| Cistinosis | 1 | 2 |
| Enfermedad de Alport | 2 | 4 |
| Nefritis Tubulointersticial | 1 | 2 |
| Tumor de Wilms | 1 | 2 |
| TERAPIA DE SUSTITUCION ACTUAL | | |
| Diálisis peritoneal (DP) | 31 | 63,2 |
| Hemodiálisis (HD) | 14 | 28,5 |
| Hemodiafiltración (HDF) | 4 | 8,1 |
| TERAPIA DE SUSTITUCION PREVIA | | |
| Ninguna | 32 | 65,3 |
| DP | 3 | 6,1 |
| DP + HD | 4 | 8,1 |
| DP + Transplante (TR) | 8 | 16,3 |
| HD + TR | 1 | 2 |
| DP + HD + TR | 1 | 2 |
| TIEMPO EN TERAPIAS | | |
| Tiempo total en terapia de sustitución (meses) | 14 (9,5, 26,5)* | |
| Tiempo ingesta de calcitriol antes del estudio (meses) | 13 (9, 23)* | |

*mediana (Cuartil ₂₅, Cuartil ₇₅)

Cuadro 2. Evaluación del tratamiento

| Variable | Mediana | Cuartiles 25, 75 |
|--|----------------------|-------------------------|
| PTH inicial (pg/ml) | 840 | 565, 840 |
| PTH final (pg/ml) § | 652 | 352, 1002 |
| Dosis de calcitriol durante el estudio (mcg/kg/día) | 0.012 | 0.005, 0.021 |
| Dosis de calcitriol durante el estudio (mcg/día) | 0.75 | 0.50, 1 |
| Tiempo total de administración de calcitriol (meses) | 13 | 9, 23 |
| Forma de administración | No. pacientes | % |
| Pacientes con calcitriol en pulsos | 37 | 76 |
| Pacientes con calcitriol en dosis diaria | 12 | 24 |
| Índices bioquímicos | | |
| Calcio promedio (mg/dl) | 9 | 8.3, 9.6 |
| Fósforo promedio (mg/dl) | 5.1 | 4.4, 5.8 |
| Pdcto. fosfo-cálcico (mg ² /dl ²) | 47 | 38.2, 55.1 |
| | No. pacientes | % |
| Pacientes con hipercalcemia | 5 | 10 |
| Pacientes con hiperfosfatemia | 30 | 61 |
| Pacientes con elevación del pdcto. fosfo-cálcico. | 9 | 18 |

§ Wilcoxon = 0.020

COMPARACION DE GRUPOS SEGÚN RESPUESTA A CALCITRIOL

Cuadro 3. Características demográficas

| | Grupo con éxito n = 19 | Grupo sin éxito n = 30 | Valor de p |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Sexo: masc./fem. | 13/6 | 17/13 | 0.411 |
| Edad (años)* | 13 (9, 14) | 14 (13, 15) | 0.069 |
| Terapia de sustitución: DP/HD | 10/9 | 21/9 | 0.977 |
| Tiempo total en diálisis (meses)* | 12 (5,20) | 17 (10, 29) | 0.272 |
| Pacientes con transplante previo | 3 | 8 | 0.374 |

*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

Tabla 4. Respuesta al Hiperparatiroidismo Secundario (HPS)

| | Grupo con éxito † n = 19 | Grupo sin éxito † n = 30 | Valor de p |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| iPTH basal (pg/ml) | 922 (694, 1322) | 680 (514, 1049) | 0.050 |
| IPTH final (pg/ml) | §247 (134, 596) | §935 (483, 1171) | 0.000 ^a |
| Dosis en mcg/kg/día | 0.013 (0.010, 0.026) | 0.008 (0.003, 0.018) | 0.038 ^a |
| Dosis en mcg/día | 1 (0.5, 1) | 0.62 (0.25, 1) | 0.049 ^a |
| Tiempo de administración calcitriol (meses) | 15 (7, 21) | 15 (4, 26) | 0.984 |

† mediana (Cuartil 25, Cuartil 75). § Wilcoxon = 0.012 § Wilcoxon = 0.031

Tabla 5. Parámetros bioquímicos

| | Grupo con éxito n = 19 | Grupo sin éxito n = 30 | Valor de p |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Calcio promedio (mg/dl)* | 9.2 (8.7, 9.7) | 8.7 (8.2, 9.4) | 0.079 |
| Fósforo promedio (mg/dl)* | 5.1 (4.2, 5.5) | 5 (4.5, 6.3) | 0.411 |
| Pdcto. fosfo-cálcico (mg²/dl²)* | 47 (38.5, 59) | 45.7 (37, 55) | 0.853 |
| Pacientes con hipercalcemia (%) | 16 | 7 | 0.304 |
| Pacientes con fósforo elevado según recomendaciones (%) | 47 | 70 | 0.284 |
| Pacientes con elevación del pdcto. fosfo-cálcico (%) | 16 | 20 | 0.874 |

*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75) ^avalor de p estadísticamente significativo

COMPARACION DE GRUPOS SEGÚN NIVELES DE iPTH BASAL

Tabla 6. Características demográficas

| | Grupo >750 pg/ml n = 27 | Grupo <750 pg/ml n = 22 | Valor de p |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|
| Sexo: masc./fem. | 19/8 | 12/10 | 0.145 |
| Edad (años)* | 14 (13, 15) | 13.5 (9.7, 15.2) | 0.855 |
| Terapia de sustitución: DP/HD | 18/9 | 13/9 | 0.450 |
| Tiempo total en diálisis (meses)* | 16 (11, 25) | 12.5 (8.2, 30) | 0.615 |
| Pacientes con transplante previo | 6 | 5 | 0.966 |

*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

Tabla 7. Respuesta al Hiperparatiroidismo Secundario (HPS)

| | Grupo >750 pg/ml [‡] n = 27 | Grupo <750 pg/ml [‡] n = 22 | Valor de p |
|---|---|---|--------------------|
| iPTH basal (pg/ml) | 1073 (876, 1436) | 534 (347, 632) | 0.000 ^a |
| IPTH final (pg/ml) | [§] 728 (429, 987) | [§] 455 (309, 1027) | 0.376 |
| Dosis en mcg/kg/día | 0.014 (0.008, 0.025) | 0.008 (0.003, 0.013) | 0.011 ^a |
| Dosis en mcg/día | 1 (0.5, 1) | 0.50 (0.25, 81) | 0.026 ^a |
| Tiempo de administración calcitriol (meses) | 18 (9, 29) | 11.5 (4, 22) | 0.053 |
| Éxito (%) | 52 | 23 | 0.037 ^a |

[‡] mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

[§] Wilcoxon = 0.020

[§] Wilcoxon = 0.073

Tabla 8. Parámetros bioquímicos

| | Grupo >750 pg/ml n = 27 | Grupo <750 pg/ml n = 22 | Valor de p |
|---|----------------------------|----------------------------|------------|
| Calcio promedio (mg/dl)* | 8.9 (8.5, 9.5) | 9.1 (8.2, 9.7) | 0.984 |
| Fósforo promedio (mg/dl)* | 5.1 (4.5, 6.5) | 4.8 (4.3, 5.8) | 0.594 |
| Pdcto. fosfo-cálcico (mg ² /dl ²)* | 47.8 (38.3, 55.2) | 42.8 (36.9, 55.6) | 0.733 |
| Pacientes con hipercalcemia (%) | 11 | 9 | 0.816 |
| Pacientes con fósforo elevado según recomendaciones (%) | 63 | 59 | 0.275 |
| Pacientes con elevación del pdcto. fosfo-cálcico (%) | 19 | 18 | 0.512 |

*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

^a valor de p estadísticamente significativo

COMPARACION DE GRUPOS SEGÚN FORMA DE ADMINISTRACION DEL CALCITRIOL

Tabla 9. Características demográficas

| | Grupo con pulsos n = 37 | Grupo admón. diaria n = 12 | Valor de p |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Sexo: masc./fem. | 20/17 | 10/2 | 0.070 |
| Edad (años)* | 14 (11, 15) | 14 (13, 15) | 0.638 |
| Terapia de sustitución: DP/HD | 23/14 | 8/4 | 0.484 |
| Tiempo total en diálisis (meses)* | 13 (7.5, 22.5) | 25 (12, 64) | 0.075 |
| Pacientes con transplante previo | 7 | 4 | 0.298 |

*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

Tabla 10. Respuesta al Hiperparatiroidismo Secundario (HPS)

| | Grupo con pulsos[‡] n = 37 | Grupo admón. diaria[‡] n = 12 | Valor de p |
|---|--|---|--------------------|
| iPTH basal (pg/ml) | 694 (514, 940) | 1057 (859, 1219) | 0.044 ^a |
| IPTH final (pg/ml) | [§] 559 (264, 1036) | [§] 712 (476, 971) | 0.530 |
| Dosis en mcg/kg/día | 0.009 (0.004, 0.014) | 0.023 (0.013, 0.038) | 0.001 ^a |
| Dosis en mcg/día | 0.75 (0.5, 1) | 0.87 (0.56, 1) | 0.376 |
| Tiempo de administración (meses) | 15 (4.5, 22) | 16.5 (6, 36) | 0.279 |
| Éxito (%) | 38 | 42 | 0.813 |

[‡] mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

[§] Wilcoxon = 0.062

[§] Wilcoxon = 0.003

Tabla 11. Parámetros bioquímicos

| | Grupo con pulsos n = 37 | Grupo admón. diaria n = 12 | Valor de p |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| Calcio promedio (mg/dl)* | 9.1 (8.5, 9.6) | 8.4 (7.9, 9.1) | 0.068 |
| Fósforo promedio (mg/dl)* | 4.9 (4.3, 5.6) | 5.7 (4.7, 6.5) | 0.069 |
| Pdcto. fosfo-cálcico (mg²/dl²)* | 42.7 (37, 54) | 50.6 (41, 59) | 0.250 |
| Pacientes con hipercalcemia (%) | 5 | 0 | 0.179 |
| Pacientes con fósforo elevado según recomendaciones (%) | 20 | 10 | 0.182 |
| Pacientes con elevación del pdcto. fosfo-cálcico (%) | 6 | 3 | 0.633 |

*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

^a valor de p estadísticamente significativo

COMPARACION DE GRUPOS SEGÚN EL TIPO DE TERAPIA DE SUSTITUCION RENAL

Tabla 12. Características demográficas

| | Grupo con DP n = 31 | Grupo con HD n = 18 | Valor de p |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Sexo: masc./fem. | 17/14 | 13/5 | 0.229 |
| Edad (años)* | 14 (11, 15) | 14 (11, 15) | 0.923 |
| Etiología: GMNC/MVU* | 19/5 | 9/7 | 0.121 |
| Tiempo total en diálisis (meses)* | 12 (5,23) | 20 (12, 41) | 0.007 ^a |
| Pacientes con trasplante previo | 5 | 6 | 0.164 |

*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75) †GMNC = glomerulonefritis crónicas. MVU = malformación de vías urinarias

Tabla 13. Respuesta al Hiperparatiroidismo Secundario (HPS)

| | Grupo con DP[‡] n = 31 | Grupo con HD[‡] n = 18 | Valor de p |
|----------------------------------|--|--|-------------------|
| iPTH basal (pg/ml) | 859 (577, 1073) | 738 (543, 1366) | 0.632 |
| IPTH final (pg/ml) | §711 (360, 952) | §596 (258, 1072) | 0.966 |
| Dosis en mcg/kg/día | 0.012 (0.005, 0.021) | 0.012 (0.007, 0.016) | 0.983 |
| Dosis en mcg/día | 0.75 (0.50, 1) | 0.75 (0.50, 1) | 0.991 |
| Tiempo de administración (meses) | 14 (4, 22) | 18 (11, 26) | 0.166 |
| Éxito (%) | 32 | 50 | 0.219 |

‡ mediana (Cuartil 25, Cuartil 75) § Wilcoxon = 0.108 § Wilcoxon = 0.196

Tabla 14. Parámetros bioquímicos

| | Grupo con DP n = 31 | Grupo con HD n = 18 | Valor de p |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| Calcio promedio (mg/dl)* | 9.1 (8.3, 9.6) | 8.7 (8.3, 9.6) | 0.502 |
| Fósforo promedio (mg/dl)* | 5.3 (4.8, 6.5) | 4.6 (4, 5.2) | 0.008 ^a |
| Pdcto. fosfo-cálcico (mg ² /dl ²)* | 50.3 (40.9, 59) | 38.7 (35.1, 46) | 0.004 |
| Pacientes con hipercalcemia (%) | 16 | 0 | 0.072 |
| Pacientes con fósforo elevado según recomendaciones (%) | 68 | 50 | 0.459 |
| Pacientes con elevación del pdcto. fosfo-cálcico (%) | 29 | 20 | 0.033 ^a |

*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75) ^avalor de p estadísticamente significativo

COMPARACION DE GRUPOS DE ACUERDO A TIEMPO EN TERAPIA DE SUSTITUCION

Tabla 15. Características demográficas

| | Grupo > 2 años n = 14 | Grupo < 2 años n = 35 | Valor de p |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Sexo: masc./fem. | 11/3 | 19/16 | 0.115 |
| Edad (años)* | 14.5 (13.7, 16) | 13 (11, 15) | 0.057 |
| Terapia de sustitución: DP/HD | 6/8 | 25/10 | 0.166 |
| Tiempo total en diálisis (meses)* | 43.5 (28.5, 69.5) | 12 (5, 16) | 0.000 ^a |
| Pacientes con transplante previo | 9 | 2 | 0.000 ^a |

*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

Tabla 16. Respuesta al Hiperparatiroidismo Secundario (HPS)

| | Grupo > 2 años[‡] n = 14 | Grupo < 2 años[‡] n = 35 | Valor de p |
|---|---|---|--------------------|
| iPTH basal (pg/ml) | 803 (362, 1511) | 840 (577, 1042) | 0.833 |
| IPTH final (pg/ml) | [§] 712 (437, 1399) | [§] 596 (247, 952) | 0.163 |
| Dosis en mcg/kg/día | 0.012 (0.009, 0.026) | 0.010 (0.004, 0.021) | 0.166 |
| Dosis en mcg/día | 0.83 (0.68, 1) | 0.75 (0.21, 1) | 0.196 |
| Tiempo de administración (meses) | 26 (17, 34) | 12 (4, 18) | 0.003 ^a |
| Éxito (%) | 21 | 45 | 0.115 |

[‡] mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

[§] Wilcoxon = 0.076

[§] Wilcoxon = 0.044

Tabla 17. Parámetros bioquímicos

| | Grupo > 2 años n = 14 | Grupo < 2 años n = 35 | Valor de p |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Calcio promedio (mg/dl)* | 8.7 (8, 9.6) | 8.7 (8, 9.6) | 0.580 |
| Fósforo promedio (mg/dl)* | 4.8 (4.2, 6) | 4.8 (4.2, 6) | 0.492 |
| Pdcto. fosfo-cálcico (mg²/dl²)* | 42.7 (33.3, 56.6) | 42.7 (33.3, 56.6) | 0.413 |
| Pacientes con hipercalcemia (%) | 0 | 14 | 0.136 |
| Pacientes con fósforo elevado según recomendaciones (%) | 57 | 63 | 0.541 |
| Pacientes con elevación del pdcto. fosfo-cálcico (%) | 7 | 23 | 0.005 ^a |

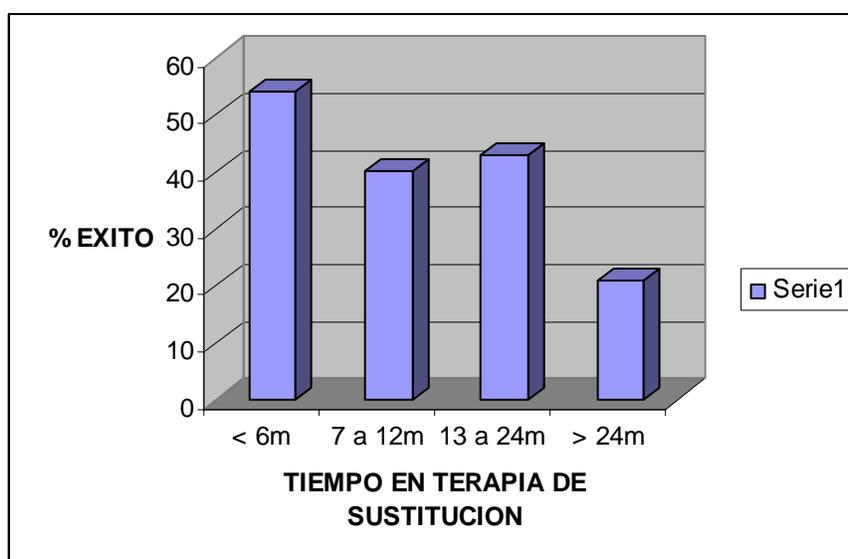
*mediana (Cuartil 25, Cuartil 75)

^a valor de p estadísticamente significativo

Cuadro 18. Distribución de pacientes con éxito en relación al tiempo en terapia de sustitución

| <i>Tiempo en terapia de sustitución en meses</i> | <i>Total de pacientes</i> | <i>Porcentaje de éxito</i> |
|--|---------------------------|----------------------------|
| Menos de 6 | 11 | 54 |
| 7 a 12 | 10 | 40 |
| 13 a 24 | 14 | 43 |
| Más de 24 | 21 | 21 |

Gráfico 1. Distribución de pacientes con éxito en relación al tiempo en terapia de sustitución

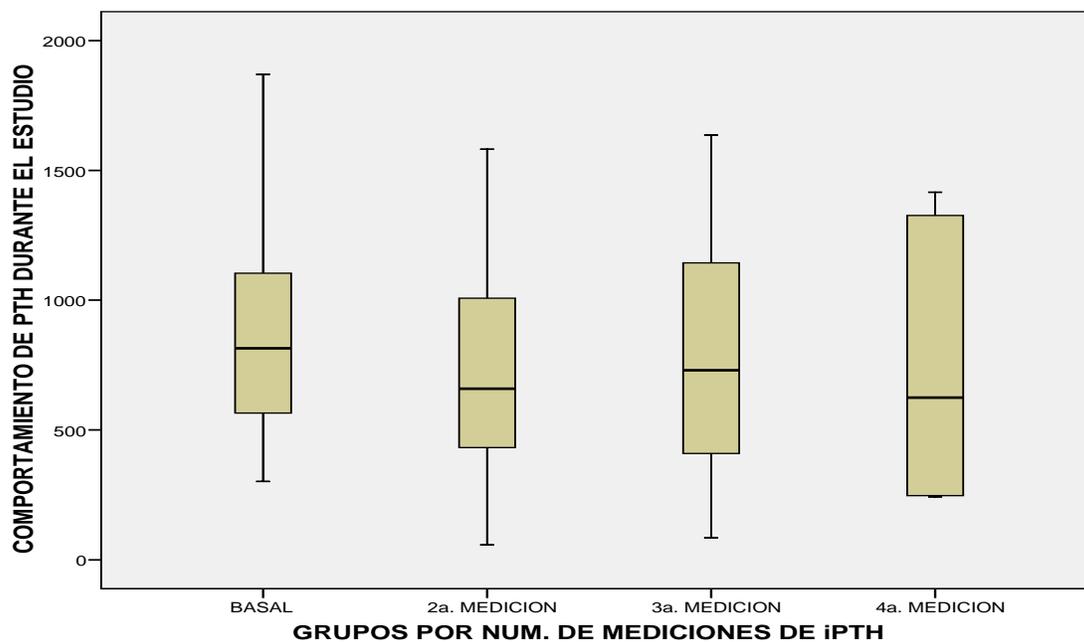


Fuente: Cuadro 18

Cuadro 19. Comportamiento de iPTH durante el estudio

| Grupos por núm. de mediciones de iPTH | Total de mediciones de iPTH | Distribución de iPTH final (%) | Mediana (Cuartil 25, Cuartil 75) |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Basal | 49 | | 814 (559, 1119) |
| 2ª. medición | 48 | 60 | 659 (430, 1012) |
| 3ª. medición | 19 | 33 | 730 (381, 1208) |
| 4ª. medición | 6 | 7 | 624 (246, 1348) |

Gráfico 2. Comportamiento de iPTH durante el estudio



Fuente: Cuadro 19

DISCUSION

Diferentes estudios han mostrado el control exitoso del hiperparatiroidismo secundario tanto en pacientes pediátricos como en adultos con calcitriol vía oral. Esto es especialmente atractivo para los centros en que solo se cuenta con esta alternativa.

Nuestro estudio tuvo como objetivo principal evaluar la efectividad del calcitriol administrado por vía oral en el control de hiperparatiroidismo secundario (HPS) en pacientes pediátricos de 1 a 16 años con enfermedad renal crónica y en terapia de sustitución, alcanzando el éxito (disminución de un 30% de los niveles séricos basales de iPTH en los primeros 3 meses de seguimiento) en el 39% del total de pacientes (19/49). Otros estudios reportan el doble de pacientes con éxito como el de Quarles et al (1994)¹⁸ que en un estudio de adultos (n = 19) reportó disminución del 29% de los niveles basales de iPTH a los 3 meses de seguimiento en el 78% de su grupo; Cano et al (1995)²¹ que en un estudio de niños (n = 9) de 2 a 14 años obtuvo disminución del 68% de los niveles séricos de PTH basales a los 2 meses de inicio del calcitriol en el 77% de su grupo, y Moe et al (1998)²⁴ que reportó en adultos (n = 18) la disminución del 38% de los valores basales de iPTH en el 82% de los sujetos, a los 3 meses de seguimiento.

La diferencia en el éxito obtenido en nuestro estudio de sólo la mitad en proporción a lo reportado por estudios previos se relacionó con la dosis de calcitriol recibida; siendo mayores las dosis reportadas en otros estudios. Las dosis administradas en nuestro grupo que recibió pulsos de calcitriol 3 veces por semana tuvieron una mediana 0.75 mcg/día (Q₂₅: 0.50, Q₇₅: 1), las cuales son inferiores en comparación con las dosis empleadas en el estudio de Quarles et al (1994)¹⁸ que utilizó 4 mcg/día, dos veces a la semana y en los estudios de Cano et al (1995)²¹ y Moe et al (1998)²⁴ que administraron de 3-4 mcg/día, dos veces por semana. Se encontró similitud en las dosis recibidas en nuestro grupo con administración diaria de calcitriol que tuvieron una mediana de 0.87 mcg/día

(Q_{25} :0.56, Q_{75} : 1) al compararse con otros estudios que también emplearon el calcitriol diariamente, como el de Goodman (1991)²³ y el de Moe et al (1998)²⁴ que emplearon 0.75mcg/día, aunque el éxito obtenido fue diferente, de 0% y 82%, respectivamente, en comparación con el 42% en nuestro estudio.

La única diferencia en el grupo que tuvo éxito en nuestro estudio, comparado con el que no tuvo éxito fue la dosis de calcitriol empleada (1 mcg/día vs.0.62 mcg/día, $p = 0.049$) apoyando que a una mayor dosis, hay una mayor supresión de iPTH en 3 meses.

Se ha reportado que la administración de calcitriol en pulsos es mejor que la diaria. El éxito del calcitriol en pulsos se ha comentado en varios estudios con un rango de 66% a 88% al compararse con pulsos por vía venosa e intraperitoneal.^{18,21,24,25,29,30} La administración diaria del calcitriol se ha reportado con menor efectividad, desde cero por ciento en el estudio de Goodman²³ en 1991 en pacientes con HPS leve y severo, hasta 42% y 82% obtenido por Herrmann et al (1994)²⁵ y Moe et al (1998).²⁴ Los estudios que compararon ambas formas de administración del calcitriol oral no encontraron diferencias en la efectividad. Herrmann et al²⁵ reportó en 1994 una efectividad del 52% en el grupo con pulsos y un 42% en el grupo con administración diaria, y Moe et al²⁴ en 1998 reportó 82% de éxito con las 2 formas de administración. En nuestro estudio, se observó igual éxito en el grupo de administración diaria (42% vs, 38%) en comparación con el grupo con pulsos; pero cabe mencionar que solo hubo supresión estadísticamente significativa ($p = 0.003$) de los niveles de PTH basal en el grupo con administración diaria, probablemente en relación a que este grupo tuvo dosis más altas (0.023 mcg/kg/día vs. 0.009 mcg/kg/día, $p = 0.001$).

En algunos estudios se ha descrito que los pacientes con HPS severo, tienen menor respuesta al calcitriol como el de Tsukamoto en 1991²⁶ que reportó un éxito en el 66% de sus pacientes con niveles de PTH >750 pg/ml, con una dosis de 4 mcg/día administradas 2 veces a la semana, pero el éxito fue obtenido

hasta los 6 meses de seguimiento y Goodman en 1991²³ que al comparar un grupo de pacientes con HPS severo vs. HPS leve con calcitriol administrado diariamente con una dosis de 0.75 mcg/día, observó que en el grupo de mayor severidad nunca disminuyeron los niveles de PTH, sino que incrementaron un 25% de los basales, y en el grupo con HPS leve los niveles séricos de PTH permanecieron sin cambios durante los 6 meses de seguimiento.

Al comparar los pacientes en grupos por severidad del HPS, encontramos que hubo porcentaje de éxito estadísticamente mayor (52% vs. 23%, $p = 0.037$) en el grupo con HPS severo (PTH >750 pg/ml) en comparación con los de menor severidad (PTH <750 pg/ml). Aunque nuestro resultado es contradictorio con los estudios reportados la respuesta al calcitriol no parece ir en relación a los niveles séricos de iPTH, sino a la dosis recibida; ya que, la dosis de calcitriol empleada durante el estudio fue estadísticamente mayor en el grupo con HPS severo (1 mcg/día vs. 0.5 mcg/día, $p = 0.026$) comparado con el grupo con PTH <750 pg/ml. Además los pacientes con HPS severo tuvieron mayor tiempo de ingesta del calcitriol (18 meses vs. 11.5 meses, $p = 0.053$). Asimismo, la dosis diaria empleada en nuestro estudio en los pacientes con HPS severo también fue mayor en comparación con la empleada por Goodman²³ (1mcg/día vs. 0.75 mcg/día), lo que podría explicar el mayor éxito obtenido en nuestro estudio en pacientes con HPS severo manejados con calcitriol diariamente.

Antes del 2005 se utilizaban dosis mayores de calcitriol porque se consideraba que el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario debería ser la supresión agresiva de la PTH, pues ésta era considerada como buen marcador de remodelado óseo. Asimismo un objetivo terapéutico era obtener niveles altos de calcio sérico, por lo cual se recomendaba el empleo agresivo de quelantes de fósforo a base de calcio y el empleo liberal del calcitriol, e inclusive el nivel máximo deseado del producto fosfo-cálcico era de $72 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, y la edad se consideraba como un factor irrelevante en el tratamiento del HPS.¹⁵

La administración de calcitriol vía oral incrementa la absorción intestinal de calcio y fósforo, que sumado a la ingesta de quelantes de fósforo a base de calcio, condiciones que incrementarían el producto fosfo-cálcico, llevando a la formación de calcificaciones extra-esqueléticas que están relacionadas con la enfermedad cardiovascular asociada a la enfermedad renal crónica.

Actualmente se considera que las alteraciones del metabolismo mineral están relacionadas con la mortalidad de los pacientes en diálisis. Los pacientes con enfermedad renal crónica e HPS descontrolado tienen 3.9 veces más riesgo de morir por causa cardiovascular, que aquellos que tienen los niveles de PTH en los rangos recomendados, especialmente con los incrementos de fósforo, calcio y producto fosfo-cálcico.²⁷ En 1990, Milliner²⁸ relacionó la hipercalcemia, hiperfosfatemia y producto fosfo-cálcico elevado con la presencia de calcificaciones en tejidos blandos en el 55% de niños con ERC, siendo la localización principal a nivel vascular y valvular que están altamente relacionadas con la enfermedad cardiovascular asociada a la enfermedad renal crónica. En pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en estadio terminal la mortalidad por esta causa varía del 27 al 45% y es hasta 21 veces más elevada que la población general.²⁷

En el 2005 la National Kidney Foundation (NKF) en EEUU publicó las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)¹⁴ sobre metabolismo y enfermedad ósea en la enfermedad renal crónica cambiando la estrategia del tratamiento del HPS. El objetivo principal ahora es el control estricto del fósforo y calcio, y como objetivo secundario la PTH, sugiriendo evitar el exceso de supresión de PTH para evitar la enfermedad ósea adinámica. Además sugirió que la dosis de calcitriol sea acorde a la severidad del HPS, cuando se tengan niveles de calcio y fósforo séricos dentro de los niveles recomendados. Asimismo, sugiere el uso limitado de quelantes de fósforo a base de calcio y el uso preferente de nuevos análogos de vitamina D, para disminuir las complicaciones de la enfermedad ósea y metabólica de la ERC referidas anteriormente.¹⁶

En la década de los noventa se introdujo la biopsia ósea como procedimiento diagnóstico en la enfermedad ósea en el paciente con enfermedad renal crónica, desde entonces se ha observado un incremento en la frecuencia de enfermedad ósea adinámica que se ha asociado a niveles séricos de iPTH por debajo de 120 pg/ml. Algunas series han reportado que el 50% de los pacientes en hemodiálisis y el 70% de los pacientes con diálisis peritoneal presentan ésta complicación.³¹ En vista de que el calcitriol es efectivo para la supresión de iPTH se han asociado las dosis altas de calcitriol a ésta variedad de enfermedad ósea. En nuestro estudio el 47% (23/49) de los pacientes recibieron dosis mayores a las recomendadas, y 4/23 presentaron niveles de iPTH inferiores a 120 pg/ml al final del estudio, 2 en diálisis peritoneal y 2 en hemodiálisis, pero como en nuestro hospital no se realizan biopsias óseas, no se pudo confirmar si estos pacientes presentaron enfermedad ósea adinámica.

Se reporta que del 10 al 12% de los pacientes que reciben calcitriol en pulsos, desarrollan hipercalcemia.^{18,21,24} Salusky²² et al y Herrmann²⁵ et al en pacientes en diálisis peritoneal, reportan porcentajes de hipercalcemia más altos, de 29% y 33%, respectivamente. En nuestra población de estudio, a pesar de que el 47% recibió dosis de calcitriol mayores a las recomendadas, solo el 10% (5/49) presentaron hipercalcemia, todos estaban en programa de diálisis peritoneal y recibieron el calcitriol en pulsos, observándose éxito solo en 3 de ellos.

La concentración de calcio en la solución de diálisis que tenemos es de 3.5mmol/L, lo que podría contribuir al desarrollo de hipercalcemia, sin embargo solo 5/31 pacientes desarrolló hipercalcemia en diálisis peritoneal. Otro factor que puede estar contribuyendo es el uso de quelantes de fósforo a base de calcio. Las guías KDOQI recomiendan una dosis máxima de 2.5 gr de calcio elemento por día (que es el equivalente a 6 gr de carbonato de calcio por día). Solo uno de los pacientes con hipercalcemia recibió carbonato de calcio en las dosis

recomendadas, 3 recibieron la dosis máxima de 6 gr/día y un paciente recibió 9 gr/día.

La administración de calcitriol incrementa la absorción intestinal de fósforo que aunado a la disminución de excreción de fósforo por la orina, condiciona que los pacientes con insuficiencia renal crónica cursen con hiperfosfatemia. Se ha reportado la presencia de hiperfosfatemia en un 35% a 70% en pacientes en diálisis peritoneal que reciben calcitriol diariamente y en pulsos orales, respectivamente.²⁵ Nosotros encontramos resultados similares, ya que el 61% (30/49) de nuestros pacientes presentaron hiperfosfatemia, de los pacientes en diálisis peritoneal el 70% la desarrollaron y el 67% recibió el calcitriol en pulsos. Sin embargo los pacientes que recibieron dosis mayores a las recomendadas no tuvieron mayor proporción de pacientes con hiperfosfatemia (52%) con respecto a los pacientes que recibieron dosis recomendadas o menores a las recomendadas (69%, $p = 0.214$). Por lo que pareciera que que la hiperfosfatemia no se relaciona con la dosis de calcitriol. Otro factor que puede influir es la ingesta de fósforo en la dieta que no se midió en este estudio.

No hay estudios que reporten que el tiempo en terapia sustitutiva tenga influencia en la respuesta del HPS al calcitriol. Nosotros no encontramos diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de éxito cuando comparamos a los pacientes con más de 2 años o menos de 2 años en terapia de sustitución (45% vs. 21%, $p = 0.115$). Sin embargo sí hubo una tendencia de tener más éxito a menor tiempo en terapia sustitutiva.

En un estudio se reportó un mayor control del HPS en pacientes con hemodiálisis en comparación con la diálisis peritoneal, obteniéndose éxito en el 77% del grupo de hemodiálisis en comparación con cero % de éxito en el grupo de diálisis peritoneal.¹⁹ Nosotros no encontramos diferencia en la respuesta al tratamiento con calcitriol oral asociado con el tipo de terapia de sustitución renal.

Asimismo, observamos que el porcentaje de éxito de respuesta al calcitriol disminuyó con el tiempo en terapia sustitutiva (54% en el grupo con menos de 6 meses vs. 21% en el grupo con más de 2 años). (tabla 18, grafico 2) Con base a ello esperaríamos que los pacientes en hemodiálisis que tienen casi el doble de tiempo en terapia sustitutiva comparado con los de diálisis peritoneal (20 meses vs. 12 meses, $p = 0.007$) tuvieran un porcentaje de éxito menor, pero el resultado fue contrario, ya que los pacientes en hemodiálisis tuvieron mayor éxito (50% vs. 32%, $p = 0.219$) sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa, lo que podría explicarse por el control más estricto en cuanto a la ingesta diaria de calcio y fósforo en la dieta que llevan los pacientes en programa de hemodiálisis, favoreciendo la respuesta en el control del HPS, sin embargo desconocemos si esto es cierto, dado que no se midió en el estudio.

CONCLUSIONES

- En el 39% de la población estudiada disminuyeron por lo menos un 30% los niveles séricos basales de la iPTH en los primeros 3 meses de tratamiento con calcitriol oral.
- El grupo de pacientes que tuvieron éxito recibieron una dosis de calcitriol mayor (0.013 mcg/k/día vs. 0.008 mcg/k/día, $p = 0.038$) que aquellos que no tuvieron éxito.
- Los pacientes con HPS severo tuvieron una disminución significativa de los niveles séricos de iPTH ($p = 0.022$) en comparación con los pacientes con HPS leve-moderado ($p = 0.073$). Esta respuesta parece ir en relación a la dosis recibida, ya que el primer grupo recibió mayor dosis (0.014 mcg/k/día vs. 0.008 mcg/k/día, $p = 0.011$).
- El calcitriol oral administrado en pulsos o diariamente es igualmente efectivo para el control del HPS (38% vs. 42%).
- El 10% de los pacientes desarrollaron hipercalcemia, que podría estar relacionada con la ingesta de quelantes de fósforo a base de calcio, más que a las dosis de calcitriol.
- La hiperfosfatemia se presentó en el 61% de los pacientes sin relacionarse con la dosis de calcitriol.
- El 39% de los pacientes recibieron dosis de calcitriol recomendadas por la KDOQI. El 47% recibió dosis mayores a las recomendadas, y el 14% recibió dosis inferiores a las recomendadas.

- No existe relación estadísticamente significativa en la respuesta del HPS con el tipo de terapia de sustitución renal, ya que se obtuvo el 32% de éxito en el grupo de diálisis peritoneal vs. 50% de éxito en el grupo de hemodiálisis ($p = 0.219$).

- El tiempo en terapia de sustitución parece tener relación con la respuesta en el control del hiperparatiroidismo secundario. Se encontró que a menor tiempo en terapia de sustitución hay mayor éxito.

RECOMENDACIONES

- El 47% de los pacientes recibieron dosis mayores a las recomendadas de acuerdo a la KDOQI y esto puede relacionarse a una mayor frecuencia de enfermedad ósea adinámica, pero desconocemos cuantos de estos pacientes la presentan porque no se realizan biopsias óseas en nuestro hospital. Sería recomendable se implementara la realización de biopsias óseas en los pacientes con enfermedad renal crónica estadios 4 – 5 según KDOQI.
- El 10% de los pacientes que desarrollaron hipercalcemia podría beneficiarse del uso de soluciones de diálisis bajas en calcio y análogos de la vitamina D con menos efectos calcémicos como el paricalcitol.
- El 24% (12/49) de los pacientes que recibieron dosis mayores a las recomendadas por KDOQI de carbonato de calcio no alcanzaron los niveles recomendados de fósforo sérico y 5 de ellos presentaron además hipercalcemia por lo cual se sugiere el empleo de quelantes de fósforo que no sean a base de calcio, sobre todo en los pacientes con niveles séricos altos de calcio y fósforo para disminuir las complicaciones asociadas a las calcificaciones extra-esqueléticas, además estos pacientes se beneficiarían si se realiza un mayor control de la ingesta de fósforo en la dieta de acuerdo a lo recomendado para la edad.
- Desconocemos si el utilizar dosis menores a las recomendadas nos den menos resultados de enfermedad ósea adinámica, pero el 8% de los pacientes tuvieron riesgo de presentarla porque alcanzaron niveles séricos de PTH inferiores a 120 pg/ml. Nosotros encontramos que el factor más importante que determinó la disminución de los niveles séricos de iPTH fue la dosis de calcitriol. Con base a ello se podría recomendar incrementar la dosis de calcitriol para mejorar la supresión de PTH sin embargo, se tendría que considerar los efectos inherentes al incremento de la dosis de calcitriol oral como: el desarrollo de enfermedad ósea

adinámica y la elevación en los niveles séricos de calcio, fósforo y producto fosfocálcico. Otra opción terapéutica para el control del HPS es el empleo de los análogos de la vitamina D que previenen o minimizan la absorción intestinal de calcio y fósforo y suprimen la secreción de PTH tan efectivamente como el calcitriol.

REFERENCIAS

1. Hogg R, Furth S, Lemley K, Partman R, Schwartz G, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-1421.
2. Wesseling k, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:195-207.
3. Moe S, Drûeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945-1953.
4. Moe S. Chronic kidney disease - mineral bone disorder. *Perit Dial Int* 2008;28(Supl 2):S5-S10.
5. Llach F, Yudd M. Pathogenic, clinical and therapeutic aspects of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J kidney Dis* 1998;32(Supl 2):S3-S12.
6. Salusky I. Are new vitamin D analogues in renal bone disease superior to calcitriol? *Pediatr Nephrol* 2005;20 :393-398.
7. Delucchi A, González C. Prevención y tratamiento de la osteodistrofia renal. Recomendación de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Arch Latinoam Nefrol Pediatr* 2006; 6(1):13-20.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD—MBD). *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl 113): S1—S130.
9. Mehis O, Salusky I. Recent advances and controversies in childhood renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 1987;1:212-223.
10. Brown A. Vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 1998 (Supl 2);34:S25-S39.

11. Sprague S, Loch F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63:1483-1490.
12. The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. Guideline 1. Evaluation of calcium and phosphorus metabolism. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(Supl1):S12-S17.
13. The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. Guideline 4. Target serum phosphorus levels. *Am J Kidney Dis* 2005;46(supl1):S26-S28.
14. The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. Guideline 2. Assessment of bone disease associated with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(Supl 1):S18-S22.
15. The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. Guideline 9. Active vitamin D therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(Supl 1):S53-S63.
16. The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. Guideline 7. Serum calcium and calcium-phosphorus product. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(Supl 1):S39-S47.
17. Llach F, Hervas J, Cerezo S. The importance of dosing intravenous calcitriol in dialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 845-51.
18. Quarles L, Yohay D, Carroll B. Prospective trial of pulse oral vs. intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994; 45: 1710–1721.
19. [Jones L](#), [Vieth R](#), [Spino M](#), [Ledermann S](#), [Kooh W](#), [Balfe J](#), [Balfe JW](#). Comparisons between oral and intraperitoneal 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in children treated with peritoneal dialysis. [Clin Nephrol](#). 1994; 42(1):44-9.

20. Fabretti F, Calabrese V, Fornasari V, Poletti I. Subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 562-7.
21. Cano F, Delucchi A, Wolf E, Rodríguez E, Fuentes A. Calcitriol oral pulse therapy in children with renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9: 606-8.
22. Salusky I, Kuizon B, Belin T, Ramirez J, Gales B, Segre V, Goodman W. Intermittent calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism: A comparison between oral and intraperitoneal administration. *Kidney Int*. 1998; 54: 907–914.
23. Goodman W, Salusky I. Evolution of secondary hyperparathyroidism during daily oral calcitriol therapy in pediatric renal osteodystrophy. *Contrib Nephrol* 1991; 90:189-95.
24. Moe, S., Kraus M, Gassensmith C, Fineberg N, Gannon F, Peacock M. Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1234–1241.
25. Herrmann P, Ritz E, Schmidt H. Comparison of Intermittent and Continuous Oral Administration of Calcitriol in Dialysis Patients: A Randomized Prospective Trial. *Nephron* 1994; 67:48-53.
26. Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi Y et al. The 'oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 pulse' therapy in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 1991; 57: 23–28 .
27. Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais S, Safar M, London G. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32(3):570-574.
28. Milliner D. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38(5):931-936.
29. Fischer E, Harris D. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism to CAPD patients does not affect the ability to control hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 1993; 40: 216–220.
30. Gadallah M, Neeru A, Torres C. Pulse Oral Versus Pulse Intraperitoneal Calcitriol: A Comparison of Efficacy in the Treatment of Hyperparathyroidism and Renal Osteodystrophy in Peritoneal Dialysis Patients. *Adv Perit Dial*. 2000; 16:303-7.

31. Mathias R, Salusky I, Harman W, Paredes A, Goodman W. Renal bone disease in pediatric and young adult patients on hemodialysis in a children's hospital. *J Am Soc Nephrol* 3:1938-1946, 1993.
32. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Hearst N, Newman T. *Designing Clinical Research An Epidemiologic Approach*. Second Edition. Lippincott Williams and Wilkins. USA. 2001:86-87.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EFFECTIVIDAD DEL CALCITRIOL ORAL PARA EL CONTROL DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN HEMODIALISIS Y DIALISIS PERITONEAL

Nombre del paciente _____ No. Paciente _____

Afiliación: _____ Fecha de Nacimiento: _____

Edad (meses): _____ Sexo: _____ Etiología de la ERC: _____

Fecha Ingreso 1ª. vez. _____ Peso (Kg): _____ Talla (cm): _____

Calcitriol: _____ Fecha de Inicio: _____ FECHA INGRESO DP _____ TERAPIA DP _____

FECHA DE INGRESO A HEMODIALISIS: _____ TIPO DE TERAPIA: HD ___ HDF _____

No de sesiones semanales _____ Tiempo por sesión (hrs): _____

Dosis de carbonato de calcio previo al inicio del estudio : _____ días a la semana: _____

| VARIABLE | | DOSIS DE MEDICAMENTO mcg /Kg/dosis | | | | | | | | | No. de días administrados a la semana | | |
|--|---|---------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------------------------------|----|----|
| IPTH pg/ml Cada 3 meses | 1 | | | | | | | | | | | | |
| | 2 | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | | | | | | | | | | | | |
| | 4 | | | | | | | | | | | | |
| | 5 | | | | | | | | | | | | |
| meses | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Parámetro | | | | | | | | | | | | | |
| Calcio mg/dL | | | | | | | | | | | | | |
| Fósforo mg/dL | | | | | | | | | | | | | |
| Producto fosfo-cálcico mg/dL | | | | | | | | | | | | | |
| Dosis de Carbonato de calcio mg/kg/día | | | | | | | | | | | | | |

OBSERVACIONES:

ANEXO 2

Guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 2005

| Dosis inicial de calcitriol recomendadas para niños con diálisis | | | | |
|--|-----------------------|--|--|--|
| Niveles de PTH (pg/ml) | Calcio sérico (mg/dL) | Fósforo sérico (mg/dL) | Producto fosfo-cálcico (mg ² /dL ²) | Dosis de calcitriol (3 veces a la semana) en HD o DP |
| 300 - 500 | < 10 | < 5.5 en adolescentes < 6.5 en infantes y niños | < 55 en adolescentes < 65 en infantes y niños | 0.0075 mcg/k (máximo 0.25 mcg/día) |
| 500 - 1000 | < 10 | < 5.5 en adolescentes < 6.5 en infantes y niños | < 55 en adolescentes < 65 en infantes y niños | 0.015 mcg/k (máximo 0.5 mcg/día) |
| > 1000 | < 10.5 | < 5.5 en adolescentes < 6.5 en infantes y niños | < 55 en adolescentes < 65 en infantes y niños | 0.025 mcg/k (máximo 1mcg/día) |

Tomado de KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease S53, 2005

| Rango de PTH sérica meta por estadio de IRC | | |
|---|---|---------------------------|
| Estadio IRC | Rango de TFG (mL/min/1.73m ²) | PTH sérica meta |
| 2 | 60-89 | 35-70 pg/mL (opinión) |
| 3 | 30-59 | 35-70 pg/mL (opinión) |
| 4 | 15-29 | 70-110 pg/mL (opinión) |
| 5 | <15 o diálisis/hemodiálisis | 200-300 pg/mL (evidencia) |

Tomado de KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease S18, 2005

| Valores séricos recomendados para Fósforo, Calcio total, Calcio ionizado y Fosfatasa Alcalina | | | | |
|---|------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Edad (años) | Fósforo sérico (mg/dL) | Calcio sérico total (mg/dL) | Calcio ionizado en sangre (mM) | Fosfatasa alcalina (UI/L) |
| 0-0.25 | 4.8-7.4 | 8.8-11.3 | 1.22-1.40 | |
| 1-5 | 4.5-6.5 | 9.4-10.8 | 1.22-1.32 | 100-350 |
| 6-12 | 3.6-5.8 | 9.4-10.3 | 1.15-1.32 | 60-450 |
| 13-20 | 2.3-4.5 | 8.8-10.2 | 1.12-1.30 | 40-180 |

Tomado de KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease S26, 2005

| Niveles séricos producto fosfo-cálcico (mg ² /dl ²) recomendados para la edad | | |
|--|-----------|-----------|
| | 1-12 años | > 12 años |
| Producto CaXP (mg ² /dL ²) | <65 | < 55 |

Tomado de KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease S26, 2005