

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA**

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON DERIVADOS DE LA VITAMINA D  
EN LOS PARAMETROS ANALITICOS DEL METABOLISMO OSEO Y  
EL CRECIMIENTO EN NIÑOS CON IRC**

**TESIS DOCTORAL**

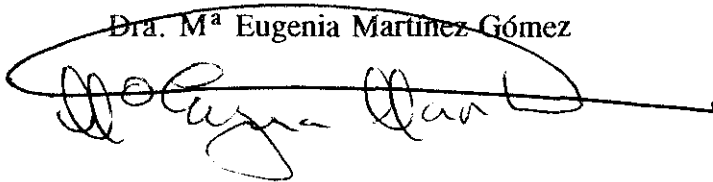
**M<sup>a</sup> JESUS SANCHEZ-CABEZUDO DIAZ-GUERRA  
MADRID, SEPTIEMBRE DE 1996.**

Dña. M<sup>a</sup> Eugenia Martínez Gómez, Adjunta del Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital "La Paz" de Madrid, y directora del presente trabajo de INVESTIGACION

CERTIFICA: que Dña. M<sup>a</sup> Jesús Sánchez-Cabezudo Díaz-Guerra ha realizado bajo mi dirección, el trabajo titulado: "Efecto del tratamiento con derivados de la Vitamina D en los parámetros analíticos del metabolismo óseo y el crecimiento en niños con IRC" para optar al grado de Doctor en Farmacia, por lo que autorizo su presentación como Tesis Doctoral, ya que a mi juicio, se han cubierto los objetivos propuestos.

Madrid, Septiembre de 1996

Dra. M<sup>a</sup> Eugenia Martínez Gómez

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Eugenia Martínez Gómez', written over a horizontal line. The signature is enclosed within a large, hand-drawn oval.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Sección Departamental de Química Analítica

Prof. Dr. Benito del Castillo García, Catedrático de Técnicas Instrumentales de la Sección Departamental de Química Analítica de la Facultad de Farmacia, y director del presente trabajo de INVESTIGACION

CERTIFICA: que Dña. M<sup>a</sup> Jesús Sánchez-Cabezudo Diaz-Guerra ha realizado bajo mi dirección, el trabajo titulado: "Efecto del tratamiento con derivados de la Vitamina D en los parámetros analíticos del metabolismo óseo y el crecimiento en niños con IRC" para optar al grado de Doctor en Farmacia, por lo que autorizo su presentación como Tesis Doctoral, ya que a mi juicio, se han cubierto los objetivos propuestos.

Madrid, Septiembre de 1996

Prof. Dr. Benito del Castillo García

Deseo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que, de alguna manera, han colaborado en la realización del presente trabajo.

A los Directores de esta Tesis:

Dra. M. Eugenia Martínez Gomez, compañera de trabajo y amiga quien me inició y ha dirigido con seriedad, entusiasmo y cariño toda mi formación postgraduada.

Prof. Dr. Benito del Castillo García, por su apoyo y colaboración en el desarrollo de este trabajo.

Especialmente, a la Dra. Mercedes Navarro Torres, Jefe del Servicio de Nefrología Infantil, por brindarme su comprensión y amistad, enseñándome con rigor y paciencia el complicado estudio de la insuficiencia renal en los niños.

A Rosario Madero, por su amable trato, ayudándome en el tratamiento estadístico de este trabajo.

A mis compañeras, M. Teresa del Campo y en especial a Sonia Medina y a Marita Sánchez por su colaboración, comprensión y estímulo en la realización de este estudio.

A todos los profesionales del Servicio de Bioquímica, por su colaboración desinteresada.

Y por último, a mi familia y amigos que han sabido comprender en silencio los especiales momentos que he vivido para llevar a feliz término esta memoria.

*A mis padres*

## ABREVIATURAS

IRC	Insuficiencia renal crónica
ODR	Osteodistrofia renal
PTH	Hormona paratiroidea
25(OH)D <sub>3</sub>	Calcidiol
Ca T	Calcio total
Ca <sup>++</sup>	Calcio iónico
P	Fósforo
FA	Fosfatasa alcalina
FG	Filtrado glomerular
Cr	Creatinina
1 $\alpha$ ,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	Calcitriol
1 $\alpha$ -hidroxicolecalciferol	1 $\alpha$ -calcidol
Z sDS	Z score de la desviación estándar de la talla

**INDICE**

## **I. INTRODUCCION**

<b>I. OSTEODISTROFIA RENAL EN LA INFANCIA</b> . . . . .	1
<b>I.1. CONCEPTO</b> . . . . .	1
<b>I.2. FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LA</b> <b>OSTEODISTROFIA RENAL</b> . . . . .	1
<b>I.3. ETIOPATOGENIA DE LA OSTEODISTROFIA</b> <b>RENAL</b> . . . . .	2
<b>I.3.1. Alteraciones en la secrección de la hormona paratiroidea</b> . . . . .	3
<b>I.3.2. Hiperparatiroidismo secundario</b> . . . . .	3
<b>I.3.2.1. Retención de fosfato</b> . . . . .	4
<b>I.3.2.2. Alteración del metabolismo de la Vitamina D</b> . . . . .	6
<b>I.3.2.3. Resistencia ósea a la acción de la PTH</b> . . . . .	8
<b>I.3.2.4. Alteración del set-point para la liberación</b> <b>de PTH</b> . . . . .	9
<b>I.4. RETRASO DEL CRECIMIENTO EN LA OSTEODISTROFIA RENAL</b> . . . . .	11
<b>I.5. TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL</b> <b>EN LA INFANCIA</b> . . . . .	14
<b>I.5.1. Control de la retención de fosfatos e hiperfosfatemia</b> . . . . .	14
<b>I.5.1.1. Restricción de la ingesta de fósforo en la dieta</b> . . . . .	15
<b>I.5.1.2. Agentes quelantes del fósforo</b> . . . . .	15
<b>I.5.2. Tratamiento con metabolitos de la Vitamina D</b> . . . . .	16
 <b>II. OBJETIVOS</b> . . . . .	 20



### III. MATERIAL Y METODOS

III.1. SUJETOS ESTUDIADOS . . . . .	22
III.1.1. PACIENTES TRATADOS CON CALCITRIOL ORAL . . . . .	22
III.1.1.1. Pacientes con IRC y $FG > 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . . . . .	22
III.1.1.1.1. Pacientes con IRC Moderada (FG:30-49) . . . . .	22
III.1.1.1.2. Pacientes con IRC Leve (FG:50-75) . . . . .	22
III.1.1.2. Pacientes con IRC y $FG < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . . . . .	23
III.1.1.2.1. Pacientes con IRC avanzada y niveles de PTHB $< 100\text{ pg/mL}$ . . . . .	23
III.1.1.2.2. Pacientes con IRC avanzada y niveles de PTHB $> 100\text{ pg/mL}$ . . . . .	23
III.1.2. PACIENTES TRATADOS CON $1\alpha$ -CALCIDOL ORAL . . . . .	24
III.1.2.1. Pacientes con IRC y $FG > 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . . . . .	24
III.1.2.1.1. Pacientes con IRC moderada (FG:30-49) . . . . .	24
III.1.2.1.1.1. Pacientes con IRC media (FG:50-75) . . . . .	24
III.1.2.2. Pacientes con IRC y $FG < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ . . . . .	25
III.1.2.2.1. Pacientes con IRC avanzada y niveles de PTHB $< 100\text{ pg/mL}$ . . . . .	25
III.1.2.2.2. Pacientes con IRC avanzada y niveles de PTHB $> 100\text{ pg/mL}$ . . . . .	25
III.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO . . . . .	26
III.2.1. PERIODO CONTROL . . . . .	26
III.2.2. PERIODO DE TRATAMIENTO . . . . .	28
III.3. METODOS ANALITICOS . . . . .	30
III.3.1. Determinación de Calcio Iónico . . . . .	30
III.3.2. Determinación de Calcio Total . . . . .	30
III.3.3. Determinación de Fósforo . . . . .	31
III.3.4. Determinación de Creatinina . . . . .	31
III.3.5. Determinación de Fosfatasa alcalina . . . . .	32
III.3.6. Determinación de PTH-Intacta . . . . .	32
III.3.7. Determinación de $25(\text{OH})\text{D}_3$ . . . . .	33
III.4. METODOS ESTADISTICOS . . . . .	35

**IV. RESULTADOS**

IV.1. EFECTO DEL CALCITRIOL ORAL EN NIÑOS	
CON IRC LEVE Y MODERADA . . . . .	36
IV.1.1. Metabolismo fosfocálcico e hipercalcemia . . . . .	36
IV.1.2. Control de la función renal . . . . .	43
IV.2. EFECTO DEL CALCITRIOL ORAL EN NIÑOS	
CON IRC AVANZADA . . . . .	45
IV.2.1. Metabolismo fosfocálcico e hipercalcemia . . . . .	46
IV.2.2. Control de la función renal . . . . .	54
IV.3. EFECTO DEL 1 $\alpha$ -CALCIDOL ORAL EN NIÑOS CON	
IRC LEVE Y MODERADA . . . . .	57
IV.3.1. Metabolismo fosfocálcico e hipercalcemia . . . . .	57
IV.3.2. Control de la función renal . . . . .	64
IV.4. EFECTO DEL 1 $\alpha$ -CALCIDOL ORAL EN NIÑOS CON	
IRC AVANZADA . . . . .	66
IV.4.1. Metabolismo fosfocálcico e hipercalcemia . . . . .	67
IV.4.2. Control de la función renal . . . . .	75
IV.5. EVALUACION DEL RITMO DE CRECIMIENTO EN NIÑOS	
MENORES Y MAYORES DE 12 AÑOS CON IRC	
MODERADA TRATADOS CON CALCITRIOL . . . . .	78
IV.6. EVALUACION DEL RITMO DE CRECIMIENTO EN NIÑOS	
MENORES DE 12 AÑOS CON IRC AVANZADA TRATADOS	
CON CALCITRIOL . . . . .	81
IV.7. EVALUACION DEL RITMO DE CRECIMIENTO EN NIÑOS	
MENORES DE 12 AÑOS CON IRC MODERADA TRATADOS	
CON 1 $\alpha$ -CALCIDOL . . . . .	84

**V. DISCUSION**

V.1. EFECTO DEL CALCITRIOL ORAL EN NIÑOS CON IRC LEVE Y MODERADA . . . . .	87
V.2. EFECTO DEL CALCITRIOL ORAL EN NIÑOS CON IRC AVANZADA. . . . .	93
V.3. EFECTO DEL 1 $\alpha$ -CALCIDOL ORAL EN NIÑOS CON IRC LEVE Y MODERADA . . . . .	98
V.4. EFECTO DEL 1 $\alpha$ -CALCIDOL ORAL EN NIÑOS CON IRC AVANZADA . . . . .	102
V.5. EFECTO DEL CALCITRIOL EN EL RITMO DE CRECI- MIENTO EN NIÑOS PREPUBERALES Y PUBERALES CON IRC MODERADA . . . . .	106
V.6. EFECTO DEL CALCITRIOL EN EL RITMO DE CRECI- MIENTO EN NIÑOS PREPUBERALES CON IRC AVANZADA . . . . .	108
V.7. EFECTO DEL 1 $\alpha$ -CALCIDOL EN EL RITMO DE CRECI- MIENTO EN NIÑOS PREPUBERALES CON IRC MODERADA . . . . .	112
<b>VI. CONCLUSIONES . . . . .</b>	<b>114</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFIA . . . . .</b>	<b>115</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**

## **I. OSTEODISTROFIA RENAL EN LA INFANCIA**

### **I.1. CONCEPTO**

En 1883, Lucas (1) fué el primero en describir una asociación entre insuficiencia renal y deformidades esqueléticas en la adolescencia. Estudió 4 niños de 12 a 16 años, los cuales compartían un síndrome caracterizado por albuminuria y una forma de raquitismo que denominó "late form of rickets". A partir de este ensayo clásico, numerosos estudios (2,3,4) han contribuido a conocer mejor la asociación entre lesión ósea e insuficiencia renal crónica en niños, adolescentes y también en adultos, para finalmente aplicar el término de "osteodistrofia renal" a éste síndrome.

En sentido genérico se utiliza el término de osteodistrofia renal para denominar las diversas alteraciones esqueléticas y de la homeostasis del calcio y del fósforo dependiente de la insuficiencia renal (5). Incluye las manifestaciones de osteitis fibrosa, osteomalacia, osteoesclerosis, retraso del crecimiento y osteoporosis, asociándose entre ellas con variable grado de predominancia en cada paciente. De forma colateral a la enfermedad ósea pero en íntima relación con la misma podrían añadirse las calcificaciones metastásicas vasculares y de tejidos blandos (6).

### **I.2. FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LA OSTEODISTROFIA RENAL**

Es un hecho conocido desde el último siglo, que la insuficiencia renal crónica (IRC) en el niño se asocia a un retraso del crecimiento y a una forma peculiar de enfermedad metabólica ósea cuyas manifestaciones son más severas que en el adulto. La expectativa de vida que para estos niños ha supuesto su incorporación a los programas de diálisis y trasplantes, ha propiciado durante los últimos 15 años el interés en el conocimiento de la osteodistrofia renal (ODR) y de las medidas para su prevención (7). Este desorden se presenta tempranamente en la evolución de la IRC

aún con un 50% de reducción en la función renal, cuando no hay apenas cambios en los niveles de creatinina sérica (8). Es extremadamente común cuando el ritmo de filtración glomerular es menor del 25% de la función renal normal.

La frecuencia y severidad de manifestación de la ODR en la infancia, está relacionada con la edad al inicio de la insuficiencia renal, su duración, así como de la naturaleza de la enfermedad subyacente (9). El intervalo entre el inicio de la enfermedad y el estado final de la insuficiencia renal crónica, aunque es bastante variable, tiende a ser más largo en las uropatías congénitas que predominan en niños menores de 5 años. Las glomerulopatías, la causa más común de IRC en los niños mayores de 5 años, se manifiesta con un deterioro más rápido del filtrado glomerular (intervalo corto). Quizá por ello, la osteodistrofia renal es más prevalente en niños más jóvenes y con largos periodos de IRC, debido a que su enfermedad de base comienza en los primeros años de la vida cuando el crecimiento es más rápido (10).

### **I.3. ETIOPATOGENIA DE LA OSTEODISTROFIA RENAL**

La insuficiencia renal crónica en niños presenta características muy diferentes a las observadas en la edad adulta. El espectro etiológico del fallo renal y sus formas clínicas de presentación varían con la edad del paciente. La afectación severa del estado nutricional y del crecimiento constituyen manifestaciones peculiares e importantísimas de la IRC en la edad pediátrica.

Estudios que describen una incidencia más elevada de la osteodistrofia renal en niños y adolescentes que en adultos, se apoyan en el hecho de que un "esqueleto joven" con un alto remodelamiento óseo, es más susceptible a las alteraciones en la hormona paratiroidea,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , que son las principales hormonas implicadas en las alteraciones óseas que acontecen durante la progresión de la insuficiencia renal (11). Aún así, esta misma secuencia patológica se produce en la IRC y enfermedad ósea tanto en niños como en adultos.

### **1.3.1. Alteraciones en la secreción de la hormona paratiroidea (PTH)**

La severidad del hiperparatiroidismo secundario varía considerablemente en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Niveles incrementados de hormona paratiroidea (PTH), ocurren en algunos, pero no en todos los pacientes con reducciones moderadas en la función renal, correspondiendo a un filtrado glomerular (FG) entre 50 y 75 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (12). Cuando el FG es menor de 50 mL/min los niveles séricos de PTH intacta y molécula media están elevados en la mayoría de los pacientes con IRC (13,14).

Sin tratamiento, la severidad del hiperparatiroidismo generalmente empeora a medida que disminuye la función renal. En la insuficiencia renal crónica avanzada (FG < 25-30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), la secreción de la glándula paratiroidea puede llegar a ser muy marcada; la masa total del tejido paratiroideo puede incrementarse de 5 a 10 veces. El incremento sostenido de la secreción de PTH asociado con este grado de hiperplasia de la glándula paratiroidea conduce a una enfermedad hiperparatiroidea del hueso y a efectos adversos en otros tejidos.

### **1.3.2. Hiperparatiroidismo secundario**

La principal causa responsable de la hipersecreción de la hormona paratiroidea en la insuficiencia renal (IR), es la hipocalcemia, siendo sus principales factores inductores:

1.3.2.1. La retención de fosfato.

1.3.2.2. Alteración del metabolismo de la vitamina D.

1.3.2.3. Resistencia ósea a la acción calcémica de la PTH.

1.3.2.4. Alteración del "set-point" para la liberación de PTH.

A continuación, analizaremos cada uno de estos factores dependiendo del estadio de la insuficiencia renal, ya que como se ha dicho anteriormente, la severidad del hiperparatiroidismo secundario varía considerablemente en los pacientes urémicos según el grado de afectación renal, ya sea en una fase temprana, leve, moderada y avanzada o severa de la insuficiencia renal crónica.

#### **1.3.2.1. Retención de fosfato**

*La retención de fosfato ha sido reconocida como uno de los factores etiopatogénicos claves en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la IRC.*

La importancia intrínseca del fosfato en el desarrollo de la osteodistrofia renal desde fases tempranas de insuficiencia renal se basa en su papel intermediario demostrado en el metabolismo de la vitamina D y la secreción de PTH. En pacientes con insuficiencia renal avanzada o severa, la hiperfosfatemia está presente y es un estímulo manifiesto y desencadenante del hiperparatiroidismo secundario (15).

Slatopolsky y Bricker (16,17) para explicar los cambios que se producen en las fases iniciales de la IR, postularon que durante la progresión de la insuficiencia renal, se producen retenciones plasmáticas transitorias de fosfato acompañando los descensos escalonados de la función renal. Estos aumentos de los niveles de fósforo, conducirían a un inmediato descenso del calcio iónico, que a su vez estimularía la secreción de PTH. Esta, restablecería los niveles de fósforo y calcio a través de un incremento en la excreción fraccionada de fosfato. Es la popularmente conocida hipótesis "trade off", basada en que el aumento de fósforo sérico disminuye directamente la concentración de calcio.

Estudios posteriores en adultos (18,19) y también en niños (20) pusieron objeciones a esta teoría, al demostrar que la retención de fosfatos con incrementos de la fosforemia, rara vez se encontraba en etapas precoces de la insuficiencia renal



e incluso muchos pacientes presentaban niveles de calcio y fósforo más bajos que los sujetos normales. Un mecanismo por el cual un exceso de fósforo sérico produciría hipocalcemia podría ser a través de una acción quelante del fósforo sobre el calcio, resultante de la disminución de los niveles de calcio iónico; sin embargo, un estudio in vitro no fué capaz de demostrar que con los niveles de fósforo sérico que se observan en la uremia se pudiera explicar la hipocalcemia que se observa en la insuficiencia renal temprana (21).

Estas consideraciones no significan que la retención de fosfatos no constituye un factor importante en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario, sino más bien sugieren que, en las fases iniciales de la insuficiencia renal (leve y moderada), otros mecanismos, además de la retención de fosfatos, contribuyen al desarrollo de hipocalcemia e hiperfunción paratiroidea.

Aparte del efecto directo que la retención de fosfatos tiene en los niveles de calcio iónico favoreciendo la hipocalcemia, un efecto indirecto a través de una disminución en los niveles de calcitriol pueden promover la secreción de PTH.

El fósforo de la dieta y los niveles de fósforo en la célula regulan la hidroxilación del  $25(\text{OH})\text{D}_3$  a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (calcitriol) (22). Portale y col. (14) demostraron que cambios en el fósforo de la dieta son un determinante importante de los niveles de calcitriol en niños con IR leve y moderada. Estos autores describen que los niveles de calcitriol estaban modestamente reducidos sin evidencia de hiperfosfatemia, y que una restricción de fósforo en la dieta aumentaba el calcitriol a valores normales sin cambios en los niveles de fósforo. Una observación similar fué descrita por LLach y Massry (23) en adultos con IR moderada.

Estos hallazgos sugieren que el fósforo de la dieta es un factor determinante de la secreción de PTH en la IRC leve y moderada, y que el efecto del fósforo de la dieta en la actividad paratiroidea no es mediada por cambios en las

concentraciones de fósforo sérico. Más bien, variaciones en la excreción renal de fosfatos suprimen la producción de calcitriol, y una relativa o absoluta deficiencia de esta hormona es la responsable de la hipersecreción paratiroidea en estos pacientes.

Por el contrario, en situaciones de insuficiencia renal severa, poco efecto puede tener el fósforo de la dieta si no existen células renales funcionando. Lucas y col. (24) observaron una disminución de la PTH y una reducción de los niveles de calcitriol tras una restricción del fósforo de la dieta en pacientes adultos con IR severa. Esto sugirió que la relación "feedback" entre PTH y calcitriol presente en pacientes con IR temprana; leve y moderada, no es totalmente operativa en la insuficiencia renal avanzada o severa.

De acuerdo con trabajos recientemente publicados, parece ser que el aumento de fósforo estimula directamente la producción/secreción de PTH (25). En perros con insuficiencia renal, después de manipulaciones en el contenido de calcio y fósforo de la dieta, se consiguió producir hiperparatiroidismo a pesar de mantenerse concentraciones normales de calcitriol y calcio; los niveles elevados de PTH sólo se pudieron atribuir a la presencia de hiperfosfatemia. Estos resultados sugieren que el fósforo podría afectar directamente la secreción o producción de PTH por algún mecanismo intracelular aún no definido.

#### **I.3.2.2. Alteración del metabolismo de la Vitamina D: Disminución de la producción renal de calcitriol**

El calcitriol es el metabolito más activo de la vitamina D, se produce casi exclusivamente en el riñón bajo la acción de la enzima 1- $\alpha$  hidroxilasa, que convierte el 25(OH)D<sub>3</sub> en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Los factores que incrementan la producción de calcitriol incluyen a la PTH, la hipofosfatemia y la hipocalcemia, mientras que los factores que inhiben su producción son la disminución de los niveles de PTH, el

incremento de los niveles de fosfato y el calcitriol per sé.

A medida que progresa la insuficiencia renal, la síntesis de calcitriol se reduce disminuyendo los niveles séricos de calcitriol. Numerosos estudios en niños con diferentes grados de IRC prediálisis revelan que los niveles de calcitriol disminuyen proporcionalmente con el declinar del filtrado glomerular (14, 20, 26-27). Cuando se alcanzan FG entre 25 a 50 mL/min comienzan a descender ostensiblemente los niveles plasmáticos de calcitriol, haciéndose más acusado cuando el FG es menor de 25mL/min (28) hasta que en pacientes en diálisis se hacen prácticamente indetectables.

El papel preponderante del déficit de calcitriol en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal temprana ha estado sujeto a gran debate porque, tanto en pacientes adultos como en niños con un filtrado glomerular moderadamente descendido (40-60mL/min), los niveles de calcitriol no son siempre bajos; ya que se observan pacientes que presentan niveles normales (20,23,29) e incluso elevados (30). Sin embargo, los pacientes en este estadio de insuficiencia renal tienen ya manifestaciones de deficiencia de vitamina D (31), que incluyen: malabsorción de calcio, hipocalcemia, osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario, y que estas condiciones pueden ser mejoradas por la administración de vitamina D o análogos.

Considerando que la producción de calcitriol está estimulada por los niveles elevados de PTH e inhibida por el acúmulo de fósforo, se podría pensar que las diferencias en los niveles de calcitriol observadas sea debida a diferencias en el grado de hiperparatiroidismo y a una variabilidad en la ingesta de fósforo. En enfermos con IRC temprana (leve y moderada), una infusión de PTH produce un aumento significativo de los niveles de calcitriol; sin embargo este aumento es menor que el observado en individuos con función renal normal (32). Otros autores han demostrado que aunque en la insuficiencia renal moderada el calcitriol tiende a estar

levemente descendido, para un grado determinado de IR, los niveles de calcitriol se correlacionan con los de PTH (33).

Cuando se reduce la ingesta de fósforo en pacientes con insuficiencia renal moderada, se produce un aumento de calcitriol y un descenso de PTH. Así pues, la restricción del fósforo aumenta la producción de calcitriol y a su vez mejora la respuesta calcémica a la PTH (34), quizá por el incremento de calcitriol.

Por tanto, en la IR leve y moderada, existe aún un número suficiente de células renales funcionales que tienen la capacidad de producir calcitriol y responder al estímulo de la PTH, aunque esta respuesta sea menor a la que existe en situaciones de función renal normal.

Cuando la IRC llega a ser avanzada o severa, una disminución acentuada del calcitriol constituye un hallazgo unánime en estos pacientes. Estudios *in vitro* han demostrado que existen receptores de calcitriol en las células paratiroides y que el calcitriol disminuye la producción de RNA mensajero hormonal de la pre-pro PTH a nivel tisular (35). En insuficiencia renal severa, los niveles bajos de calcitriol dan lugar a un aumento de la producción de PTH, por lo tanto, la deficiencia de calcitriol puede producir hiperparatiroidismo sin necesidad de que exista hipocalcemia (36). Una prueba palpable de la importancia del calcitriol en la generación del hiperparatiroidismo es el hecho de que la administración de calcitriol a pacientes con hiperparatiroidismo secundario reduce los niveles de PTH.

#### **I.3.2.3. Resistencia ósea a la acción calcémica de la PTH**

La hipocalcemia es un hallazgo frecuente en pacientes con IRC leve o moderada, a pesar de mantener niveles elevados de PTH, lo que sugiere una cierta resistencia del tejido óseo a la acción calcémica de la PTH (37). La respuesta calcémica a la administración de PTH o a una elevación endógena de la misma está

bastante disminuida en los pacientes con IRC leve o moderada, lo que indica que esta resistencia esquelética aparece en fases tempranas de la uremia (38), aunque también se ha observado en fases más avanzadas de IR.

Estudios posteriores (39,40) han sugerido que el factor desencadenante residía en los bajos niveles de calcitriol a través de su papel permisivo en la resorción ósea, y que provocaría además, una disminución de la absorción intestinal de calcio y secundariamente un estímulo para la liberación de PTH.

Sin embargo, otros autores relacionaban más esta resistencia esquelética con el grado de retención de fosfatos (41). Describen que una restricción en la ingesta de fosfatos en pacientes con insuficiencia renal moderada normalizaba la respuesta calcémica a la infusión de PTH a través de un aumento del calcitriol. Una explicación alternativa a esta resistencia esquelética a la PTH es la persistencia de niveles circulantes elevados de hormona paratiroidea que provocaría una menor respuesta de los órganos diana.

Durante los últimos años se han publicado estudios que demuestran que en la uremia existe una alteración en el número de receptores celulares de calcitriol (42,43), y describen un "agotamiento" de los receptores óseos para la PTH en el contexto de un estado urémico con niveles plasmáticos elevados de la misma. Si éste es el caso, suplementos pequeños de calcitriol podrían ayudar a prevenir el desarrollo del hiperparatiroidismo en una fase moderada de insuficiencia renal.

#### **1.3.2.4. Alteración del set-point para la liberación de PTH. Disfunción del Feed-back entre calcio-PTH.**

El denominado "set-point" de calcio es la concentración de calcio iónico plasmático necesaria para provocar una disminución del 50% en la liberación de PTH. Brown y col. (44), tras un estudio de células paratiroideas de enfermos con IR

crónica severa describen un incremento en el "set point" de calcio para frenar la liberación de PTH, proponiendo así un mecanismo alternativo que explicara los niveles altos de PTH observados en la uremia. Los pacientes con insuficiencia renal avanzada y bajos niveles de calcitriol requieren concentraciones más altas de calcio para frenar la liberación de PTH (45).

Dado que el calcitriol frena directamente la síntesis y secreción de la PTH, independientemente de los niveles de calcio, parece probable que, en pacientes con IRC leve y moderada, una relativa o absoluta deficiencia de calcitriol altere el set-point para el calcio y de esta forma contribuya al hiperparatiroidismo de esos pacientes.

La conclusión práctica que puede extraerse de las presentes publicaciones es que, sí bien la dieta pobre en fósforo frena el hiperparatiroidismo, lleva a una deplección de fosfatos, por lo que el tratamiento con calcitriol sería el ideal en etapas precoces de la insuficiencia renal.

#### **1.4. RETRASO DEL CRECIMIENTO EN LA OSTEODISTROFIA RENAL**

El retraso del crecimiento estatural constituye una importante consecuencia de la insuficiencia renal crónica en niños (46,47,48). Dado que la mayoría de estos enfermos pueden alcanzar hoy día la edad adulta gracias a la aplicación de medidas sustitutivas de la función renal, tales como la hemodiálisis, diálisis peritoneal continua o trasplante, es de extrema importancia evitar que desarrollen un "enanismo" definitivo.

El retraso del crecimiento es especialmente severo si la nefropatía se inicia en los dos primeros años de vida, un periodo donde el crecimiento es más rápido, como ocurre en las nefropatías congénitas o hereditarias (49). Durante el primer año de vida, la pérdida en talla relativa puede ser tan alta como de 0.6 DS por mes. Después de los dos primeros años de vida, la velocidad de crecimiento en los niños con IRC no terminal puede mantenerse en límites más o menos normales (50). Sin embargo, el patrón o modelo de crecimiento de cada niño es bastante impredecible, y algunos autores consideran que esta variabilidad puede estar determinada por el grado de reducción en la función renal (51-53). Observaron que la talla tiende a disminuir en niños con IRC cuando el filtrado glomerular es menor de 25 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, y el crecimiento es relativamente estable por encima de estos niveles (54). Además con un tratamiento adecuado, es posible un crecimiento estable incluso en niños con IRC severa (FG < 25ml/min); y en aquellos con un filtrado glomerular moderadamente reducido pueden tener incluso tendencia a acelerar el crecimiento "catch up" aunque sea ocasionalmente (55).

Numerosos estudios han demostrado, que el retraso del crecimiento se hace ya aparente desde fases tempranas de IRC (FG > 50mL/min) incluso en ausencia de deformidades esqueléticas evidentes por radiología (56). Su etiología es multifactorial y a la osteodistrofia renal (enfermedad metabólica ósea) se sobreañaden como posibles agentes causales, anemia, malnutrición calóricoproteica, acidosis, deficiencia

de calcitriol y resistencia ósea a la acción de la hormona de crecimiento (57).

Las alteraciones del metabolismo fosfocálcico en relación con el hiperparatiroidismo secundario y la deficiencia de calcitriol, pueden constituir factores inductores coadyuvantes del retraso del crecimiento, especialmente en niños con IRC avanzada y osteodistrofia renal severa (58). En estos niños, la administración de calcitriol y/o de su precursor 1- $\alpha$ -hidroxivitamina D pueden producir una cierta aceleración de la velocidad de crecimiento (59,60). En general, y con grados menores de insuficiencia renal, las alteraciones del metabolismo fosfocálcico contribuyen poco a enlentecer el crecimiento y la administración de vitamina D no da origen a una reaceleración del mismo (61).

Como ya hemos mencionado, el calcitriol es el metabolito más potente de la vitamina D, y sus niveles séricos declinan progresivamente con el deterioro de la función renal (20). Además, un esqueleto creciendo es extremadamente más sensible a la deplección de vitamina D, ya que el calcitriol y/o sus precursores son esenciales para el remodelamiento óseo. En este sentido, el calcitriol tiene importantes efectos directos así como indirectos en el metabolismo del hueso. Es un potente mediador del transporte intestinal de calcio, y una relativa o absoluta deficiencia de esta hormona, puede disminuir la absorción intestinal de calcio en pacientes con IRC (62). La movilización de calcio y fósforo desde el hueso también se ve afectada en ausencia de esta hormona (37), por lo que, niveles persistentemente bajos de calcio pueden enlentecer el desarrollo y el crecimiento esquelético.

La deficiencia de calcitriol, a través de su efecto regulador en la síntesis y secreción de PTH (35) puede también afectar al metabolismo del hueso. Mehls (63) describió cambios específicos en el crecimiento del cartílago, deformidades óseas y retraso del crecimiento lineal, debidos a un hiperparatiroidismo secundario severo en niños con IRC (64,65).



Por tanto, variaciones en los niveles séricos de calcitriol resultantes de cambios en la síntesis endógena renal de calcitriol o desde diferentes programas de administración de calcitriol oral o sus precursores, pueden alterar el metabolismo óseo y el crecimiento esquelético a través de un mecanismo PTH-dependiente (66).

Otro factor que puede contribuir a retrasar el desarrollo esquelético en pacientes pediátricos con IRC es la alteración en el metabolismo de la hormona de crecimiento (67).

Numerosos estudios han demostrado que el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) mejora la velocidad y otros parámetros antropométricos del desarrollo estatural en niños con IRC no terminal (68, 69). Además de su efecto en el crecimiento lineal, la hormona de crecimiento tiene efectos en el metabolismo mineral y óseo (70, 71). Sin embargo, no se conoce bien, si variaciones en la secreción de GH afectan al metabolismo renal de la vitamina D y a los niveles de calcitriol en pacientes con IRC.

## **1.5. TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL**

Parece claro que la retención de fósforo y la deficiencia de calcitriol, en la insuficiencia renal, son los mecanismos patogénicos principales, en la presencia de hiperparatiroidismo secundario en estos pacientes.

Los objetivos del tratamiento de los trastornos del metabolismo de los iones divalentes y de la osteodistrofia renal en niños urémicos son: 1) mantener las concentraciones de calcio y fósforo tan cercanas a los valores normales como sea posible, 2) impedir el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y si este último ya se encuentra presente, suprimir en la medida de lo posible la actividad de las glándulas paratiroides, 3) Curar la enfermedad ósea y prevenir la estatura corta y el retraso del crecimiento lineal (72). La especificidad e intensidad del tratamiento empleado dependerá del estadio de la insuficiencia renal en que nos encontremos.

El tratamiento global incluye el empleo de uno o más de los siguientes enfoques terapéuticos: Control de la retención de fósforo y de la hiperfosforemia, y el tratamiento con metabolitos de la vitamina D.

### **1.5.1. Control de la retención de fosfatos e hiperfosfatemia**

La retención de fosfatos y la hiperfosfatemia desempeñan un importante papel, como hemos descrito, en la patogenia de la ODR, de ahí que el control del fósforo sérico es, probablemente, uno de los factores más importantes en el tratamiento de la misma.

La hiperfosforemia de la uremia puede ser reducida mediante la restricción de la ingesta de fósforo en la dieta, y mediante el empleo de antiácidos quelantes del fósforo.

#### **I.5.1.1. Restricción de la ingesta de fosfato en la dieta**

La restricción dietética de fosfato es difícil de conseguir ante su abundancia en la dieta alimenticia habitual del niño. La ingesta alimentaria de fosfato depende en gran parte de la carne y los productos lácteos ingeridos por los pacientes. Es posible reducirla en un 40% mediante la eliminación o disminución de estos productos de la dieta (73). Pero esta medida es efectiva en los pacientes con filtrados glomerulares mayores de 30 mL/min. No obstante, algunos autores han apuntado que la malnutrición proteica como consecuencia de una dieta deficiente de fosfatos, podría disminuir el ritmo de deterioro de la función renal en pacientes con IRC temprana (74,75). Cuando la insuficiencia renal es avanzada, la restricción del fosfato dietético, como única medida, no es adecuada en el control de la hiperfosfatemia.

#### **I.5.1.2. Agentes quelantes del fosfato**

Recientemente, las sales de calcio han sustituido a los geles de hidróxido de aluminio en pacientes adultos (76) y en niños (77) con IRC y en tratamiento con diálisis.

El carbonato cálcico es hoy el quelante de elección, con la particularidad de que además de complexar el fosfato, aporta calcio y tiene una capacidad neutralizante de radicales ácidos retenidos por la disminución del filtrado glomerular (78). No obstante, son menos eficaces que los compuestos de aluminio y en algunos casos aumentan el riesgo de hipercalcemia.

El objetivo del tratamiento es reducir los niveles séricos de fósforo hasta valores casi normales con lo que se incrementaría paralelamente el calcio plasmático y se frenaría la secreción de PTH. Sin embargo, debe evitarse un descenso exagerado de los niveles de fósforo así como un cuadro de deplección de fosfato. Además, se

conoce que la concentración de fosfato es normalmente más elevada en niños, y los niveles de fósforo deben mantenerse entre 4.0-6.0mg/dL en infantes y entre 3.5-5.5 mg/dL en niños mayores (79).

Fournier (80,81), fué el primero en demostrar que 3 gramos de carbonato cálcico con dosis no hipercalcémicas de 25(OH)D<sub>3</sub> en pacientes adultos con IRC moderada, disminuía los niveles de PTH y mejoraba la histología ósea (82). Un estudio posterior describe también la eficacia del carbonato cálcico en pacientes con IRC moderada sin suplementos de vitamina D (83). También en niños con IRC se ha demostrado que el carbonato de calcio es efectivo como quelante del fósforo (84,85).

Cuando la administración de carbonato cálcico se asocia con suplementos de vitamina D, el riesgo de hipercalcemia es mayor (86,87). Para minimizar este riesgo, se recomienda la ingestión de carbonato cálcico inmediatamente antes o después de una comida (88).

### **1.5.2. Tratamiento con metabolitos de la vitamina D**

Los trastornos del metabolismo de la vitamina D en niños con IRC constituyen, como hemos mencionado, uno de los factores claves en la producción de la osteodistrofia renal y en el retraso del crecimiento característico de estos pacientes.

Puesto que en el tejido renal se produce la 1- $\alpha$ -hidroxilación del 25(OH)D<sub>3</sub>, y existe una deficiencia relativa de calcitriol en la IRC leve o moderada y un déficit absoluto en la uremia avanzada, parece lógico que dosis "fisiológicas o profilácticas" de calcitriol o 1 $\alpha$ -calcidol (1 $\alpha$ -hidroxicolecalciferol) sean utilizadas en pacientes urémicos para mejorar la absorción intestinal de calcio y tratar la enfermedad ósea y el retraso del crecimiento (89,90).

El  $1\alpha$ -calcidol es un análogo sintético de la forma "hormonal de la vitamina D", y al tener un grupo hidroxilo en posición  $1\alpha$  no necesita del riñón para ejercer su acción como forma biológicamente activa de la vitamina D. Una vez que ha ingresado en el organismo, sufre rápidamente una hidroxilación en posición 25 a su paso por el hígado, convirtiéndose por tanto en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  con las mismas acciones biológicas que éste (91).

Algunos de sus efectos beneficiosos podrían ser logrados con la administración de otro derivado de la vitamina D, como el  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (92,93). Es la forma circulante mayor de la vitamina D, y con una vida media más larga (14-16 días) que el calcitriol (4 horas) evitaría su aporte diariamente aunque tardaría más tiempo en desaparecer una posible hipercalcemia. Por otra parte, la alta potencia biológica del calcitriol podría provocar la aparición precoz de hipercalcemia. La dosis más pequeña que se requiere para conseguir los efectos deseados del calcitriol es de 0.25 microgramos disponible en una capsula, lo cual es casi imposible utilizar en los niños más pequeños. Aunque esas capsulas pueden abrirse y disolverse en leche, no es recomendado, ya que la cantidad de dosis precisa administrada puede ciertamente no conocerse totalmente (94).

El fin de la terapia con calcitriol o  $1\alpha$ -calcidol en la insuficiencia renal crónica leve, moderada o severa, es revertir las manifestaciones tempranas del hiperparatiroidismo secundario y de ésta forma prevenir el desarrollo de un hiperparatiroidismo severo o irreversible previo a la diálisis.

Por otra parte, el aumento en el calcio y la disminución en la PTH son respuestas bioquímicas anticipadas, de ahí que el objetivo terapéutico sea aliviar las consecuencias esqueléticas de una persistente y excesiva secreción de PTH (95).

Una acción favorable sobre la homeostasis del calcio, reducción del hiperparatiroidismo, mejoría clínica y radiológica de la osteodistrofia, así como un posible efecto beneficioso sobre el crecimiento, son algunas de las ventajas descritas con el uso del calcitriol y del  $1-\alpha$  calcidiol en la literatura (96).

El tratamiento con calcitriol o  $1-\alpha$  calcidiol eleva el calcio total e iónico en la mayoría de los estudios en adultos y en niños, y esos cambios generalmente son dosis dependiente (97). Sin embargo, sus efectos en los niveles de fósforo, no son tan consistentes. Incrementos pequeños han sido descritos en pacientes con IR más severa, en aquellos con una IR menos avanzada, los niveles de fósforo no cambiaron o incluso disminuyeron significativamente respecto de los controles (97,98).

Los cambios en los niveles de PTH durante el tratamiento con calcitriol o  $1-\alpha$  calcidiol varían de unos pacientes a otros, sustancialmente disminuyen aunque raramente alcanzan el rango normal (99). Estas reducciones son más acusadas cuando el radioinmunoensayo es específico para PTH intacta o PTH amino-terminal, y las respuestas son más variables cuando la región C-terminal o molécula media de la PTH son determinadas.

La administración oral de calcitriol o  $1-\alpha$  calcidiol en pacientes con IRC moderada, con un hiperparatiroidismo medio a moderado, manifiestan un efecto beneficioso en la histología ósea (100,101). Este tratamiento disminuye la resorción y turnover óseo (101) mejorando de alguna forma la mineralización del hueso. En adición, la terapia con calcitriol, mejora la miopatía urémica, disminuye los dolores óseos y aumenta la velocidad de crecimiento en niños (102).

Entre los efectos adversos del calcitriol y  $1-\alpha$  calcidiol se mencionan una posible aceleración en la progresión del deterioro de la función renal y una incidencia mayor de episodios de hipercalcemia.

La historia natural de la mayoría de las enfermedades renales se caracterizan por una pérdida progresiva de la función renal independientemente del origen del daño renal (103), siendo muy difícil evaluar los cambios que se producen en el ritmo de progresión. Desde que en 1980, Nielsen explicara por primera vez el efecto de los metabolitos de la vitamina D en la progresión de la IRC (104), ha surgido controversia respecto a cómo estos metabolitos afectan a la función renal.

Algunos estudios en pacientes adultos (105) y también en niños (106) describen un deterioro de la función renal, posiblemente debido a un aumento del calcio (hipercalcemia), o bien a un efecto directo del calcitriol. Sin embargo, en otros ensayos controlados de calcitriol y 1- $\alpha$  calcidol comparados con un placebo, no detectan efectos adversos en la función renal (107,108). Además, hay evidencia de que el calcitriol incrementa los niveles de creatinina y del aclaramiento sin modificar el verdadero ritmo de filtración glomerular en pacientes con IRC leve y moderada debido a su acción selectiva en el transporte tubular de creatinina (109).

A la vista de estas publicaciones, se recomienda la administración de metabolitos hidroxilados de la vitamina D (calcitriol o 1- $\alpha$  calcidol) como "profilácticos" de la OD renal en pacientes prediálisis, con insuficiencia renal crónica moderadamente estable y severa. Un tratamiento agresivo tempranamente en el curso de la insuficiencia renal sería especialmente apropiado en la edad pediátrica debido a su rápido turnover y remodelamiento óseo, en pacientes con un riesgo alto de hiperparatiroidismo secundario progresivo, y en aquellos con un lento deterioro de la función renal, nefropatía tubulointersticial (110).

## **II. OBJETIVOS**



Los trastornos del metabolismo de la vitamina D en niños con IRC, constituyen uno de los factores claves en la prevención de la ODR y en el retraso del crecimiento característicos de estos pacientes.

En fases de IRC moderada o severa, las alteraciones en los niveles de fósforo contribuyen a empeorar la síntesis de calcitriol. Una deficiencia relativa o absoluta de esta hormona puede aumentar la síntesis y secreción de PTH. Incluso cambios mínimos en las concentraciones séricas de calcitriol pueden ser relevantes en la génesis del hiperparatiroidismo secundario, debido a la existencia de receptores de calcitriol en las glándulas paratiroides y a su efecto directo sobre la síntesis de la pre-po-PTH. En base a estos datos fisiológicos, la administración de calcitriol en las fases tempranas de la IR, y más en niños con un rápido remodelamiento óseo, puede prevenir la hiperfunción paratiroidea.

El fin de la terapia con calcitriol o de su análogo ( $1-\alpha$  calcidol) en la IRC leve, moderada y avanzada o severa, es revertir las manifestaciones tempranas del hiperparatiroidismo secundario, y de esta forma prevenir el desarrollo de un hiperparatiroidismo severo o irreversible previo a la diálisis.

El tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con IRC está bajo revisiones continuas. El uso de derivados de la vitamina D solos o en combinación con el carbonato cálcico como quelante del fósforo no ha resultado todo lo satisfactorio que se pensaba. Algunos autores mencionan una posible aceleración en la progresión del deterioro de la función renal y una incidencia mayor de episodios de hipercalcemia. Este hecho hace que no sea posible la utilización indiscriminada de estos compuestos y limitan su uso.

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar en niños con IRC leve (FG:50-75), moderada (FG:30-49) y avanzada (FG<30) a lo largo de 2 años, el efecto que el tratamiento con derivados de la vitamina D produce en:

1º.- Los parámetros bioquímicos clínicos utilizados en el control del metabolismo fosfocálcico.

2º.- La incidencia de hipercalcemia en relación con: el grado de hiperparatiroidismo y las dosis de vitamina D y de carbonato cálcico administradas.

3º.- El control de la función renal y el ritmo de crecimiento lineal en estos grupos de niños.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

### III.1. SUJETOS ESTUDIADOS

#### III.1.1. PACIENTES TRATADOS CON CALCITRIOL

##### III.1.1.1. Pacientes con IRC y $FG > 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$

Estaba constituido por 27 pacientes, 23 niños y 4 niñas con una edad media de  $13.2 \pm 3.3$  (5.166-19.833 años). Todos los pacientes iniciaron el estudio con un filtrado glomerular mayor de  $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ,  $45.1 \pm 10.2$  (31-75) tratados con calcitriol y carbonato cálcico oral durante 28 meses.

##### III.1.1.1.1. Pacientes con IRC Moderada (FG:30-49)

La edad media al inicio de la IRC era de  $7.2 \pm 4.9$  años y la duración de la IRC hasta el comienzo del tratamiento fué de  $45.6 \pm 16.5$  meses.

##### III.1.1.1.2. Pacientes con IRC Leve (FG:50-75)

La edad media al inicio de la IRC era de  $7.6 \pm 2.8$  años y la duración de la IRC hasta el comienzo del tratamiento fué de  $41.8 \pm 15.2$  meses.

En la tabla I se expresa la edad media al inicio del estudio, sexo y enfermedad renal de base de ambos grupos.

	FG:30-49	FG:50-75
Número (n°)	16	11
Edad (años)	$12.0 \pm 3.7$ (5.166-17.750)	$11.6 \pm 3.0$ (6.166-16.166)
Sexo: Niños	13	10
Niñas	3	1
Enf. renal:		
N. Reflujo	10	7
N. Obstructiva	2	3
Túbulointersticial	1	0
Glomerulonefritis	3	1

Tabla I.

### III.1.1.2. Pacientes con IRC y $FG < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

Se han estudiado 16 pacientes, 13 niños y 3 niñas con una edad media de  $6.833 \pm 2.9$  (2.0-11.916 años). Todos los pacientes iniciaron el estudio con un  $FG < 30$ , y con unos niveles medios de  $15.7 \pm 5.4$  ( $6.2-28 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) tratados con calcitriol y carbonato cálcico oral durante 28 meses. Este grupo se dividió según los niveles basales de PTHi en:

#### III.1.1.2.1. Pacientes con IRC avanzada y niveles de PTHB $< 100 \text{ pg}/\text{mL}$

La edad media de inicio de la IRC era de  $1.666 \pm 0.9$  años y la duración de la IRC hasta el comienzo del tratamiento fué de  $50.4 \pm 23.2$  meses.

#### III.1.1.2.2. Pacientes con IRC avanzada y niveles de PTHB $> 100 \text{ pg}/\text{mL}$

La edad media de inicio de la IRC era de  $2.0 \pm 1.2$  años y la duración de la IRC hasta el comienzo del tratamiento fué de  $45.5 \pm 21.4$  meses.

En la Tabla II se muestra la edad media al inicio del estudio, sexo y la enfermedad renal de base de ambos grupos.

	PTHB $< 100\text{pg}/\text{mL}$	PTHB $> 100\text{pg}/\text{mL}$
Número (n <sup>o</sup> )	10	6
Edad (años)	$6.1 \pm 3.1$ (3.166-9.833)	$5.7 \pm 2.3$ (2.00-8.166)
Sexo: Niños	9	4
Niñas	1	2
Enf. renal:		
N. Reflujo	3	2
N. Obstructiva	0	1
V. Uretra-Displasia R	5	3
Poliquistosis	2	0

Tabla II.

### III.1.2. PACIENTES TRATADOS CON $1\alpha$ -CALCIDOL

#### III.1.2.1. Pacientes con IRC y $FG > 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

Estaba constituido por 15 pacientes, 11 niños y 4 niñas con una edad media de  $7.0 \pm 2.8$  (2.0-12.333 años). Todos los pacientes iniciaron el estudio con un filtrado glomerular mayor de  $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ,  $48.2 \pm 11.4$  (32.2-74) tratados con  $1\alpha$ -calcidiol y carbonato cálcico oral durante 24 meses.

##### III.1.2.1.1. Pacientes con IRC moderada (FG:30-49)

La edad media al inicio de la IRC era de  $2.750 \pm 1.9$  años y la duración de la IRC hasta el comienzo del tratamiento fué de  $39.5 \pm 13.2$  meses.

##### III.1.2.1.2. Pacientes con IRC leve (FG:50-75)

La edad media al inicio de la IRC era de  $4.750 \pm 1.3$  años y la duración de la IRC hasta el comienzo del tratamiento fué de  $48.6 \pm 16.3$  meses.

En la Tabla III, se expresa la edad media al inicio del estudio, sexo y enfermedad renal de base de ambos grupos.

	FG:30-49	FG:50-75
Número (n°)	8	7
Edad (años)	$5.7 \pm 3.5$ (2.0-7.166)	$7.8 \pm 1.9$ (5.833-9.833)
Sexo: Niños	6	5
Niñas	2	2
Enf. renal:		
N. Reflujo/Displasia	4	3
N. Obstructiva/Displasia	4	4

Tabla III.

**III.1.2.2. Pacientes con IRC y  $FG < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$**

Se han estudiado 14 pacientes, 12 niños y 2 niñas con una edad media de  $2.916 \pm 1.7$  ( $0.250 \pm 6.666$  años). Todos los pacientes iniciaron el estudio con un  $FG < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ,  $19.3 \pm 5.8$  (8.3-29) tratados con  $1\alpha$ -calcitriol y carbonato cálcico oral durante 24 meses.

Este grupo se dividió según los niveles basales de PTH en:

**III.1.2.2.1. Pacientes con IRC avanzada y niveles de PTHB < 100 pg/mL**

La edad media de inicio de la IRC era de  $0.333 \pm 0.2$  años y la duración de la IRC hasta el comienzo del tratamiento fué de  $18.5 \pm 12.2$  meses.

**III.1.2.2.2. Pacientes con IRC avanzada y niveles de PTHB > 100 pg/mL**

La edad media de inicio de la IRC era de  $0.166 \pm 0.1$  años y la duración de la IRC hasta el comienzo del tratamiento fué de  $13.5 \pm 9.2$  meses.

En la Tabla IV se muestran la edad media al inicio del estudio, sexo y enfermedad renal de base de ambos grupos.

	PTHB < 100pg/mL	PTHB > 100pg/mL
Número (n°)	8	6
Edad (años)	$1.916 \pm 0.9$ (0.250-4.333)	$1.250 \pm 0.8$ (0.166-3.750)
Sexo: Niños	7	5
Niñas	1	1
Enf. renal:		
N. Reflujo/Displasia	3	2
N. Obstructiva/Displasia	4	3
Poliquistosis	1	1

Tabla IV.

## III.2. PROTOCOLO DE ESTUDIO

### III.2.1. PERIODO CONTROL

Se consideró inaceptable la inclusión de un grupo control sin tratamiento con vitamina D en niños con niveles de PTH altos o ligeramente elevados asociado a insuficiencia renal crónica, ya fuera avanzada o moderadamente estable.

Todos los pacientes incluidos en el estudio estaban recibiendo carbonato cálcico y algunos 25(OH)D<sub>3</sub> durante 1 año en los niños más pequeños y 2 años en el resto de los pacientes, antes de iniciarse el tratamiento con calcitriol o 1 $\alpha$ -calcidol. En este periodo de tiempo, se analizó la progresión de la función renal (1/Cr) y el ritmo de crecimiento (Z score DS de la talla) para compararles después con el periodo de tratamiento.

Durante 4 meses previos al comienzo del tratamiento, el 25(OH)D<sub>3</sub> (hidroferol) se retiró y los pacientes solamente recibieron carbonato cálcico como quelante del fósforo. Todos los niños mantuvieron una dieta restrictiva de fósforo, 600 mg/día en los niños mayores de 2 años y de 300 mg/día en los menores de 2 años; una ingesta calórica > 80% RD y una ingesta proteica de 8-10%.

Se determinaron en sangre los niveles de creatinina, calcio total, calcio iónico, fósforo, PTH intacta y fosfatasa alcalina cada 1 o 2 meses en todos los pacientes agrupándose en la media durante estos 4 meses. Así mismo, se midió la talla con un estadiómetro expresándose como Z score de la desviación estándar (Z SDS) y se calculó el filtrado glomerular a partir de la talla y de la concentración de creatinina sérica (FG).

La valoración media de estos parámetros durante 4 meses se consideraron como "basales" para compararles posteriormente con el periodo de tratamiento.



El grado de función renal se estableció mediante la determinación del filtrado glomerular estimado (FG) a partir de la talla y de la concentración de creatinina sérica según la fórmula descrita por Schwartz (111):

$$\text{FG (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 0.55 \times \text{Talla(cm)} / \text{Crs (mayores de 1 año)}$$

$$\text{FG (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 0.45 \times \text{talla(cm)} / \text{Crs (menores de 1 año)}$$

Esta técnica era utilizada en lugar del aclaramiento de creatinina clásico por la dificultad de obtener una recogida de orina exacta en el grupo de edad pediátrica y por ser un método no muy fidedigno en pacientes con uropatía obstructiva y/o de reflujo.

Según el grado de insuficiencia renal antes de iniciarse el tratamiento, los pacientes se dividieron en ligera (FG:50-75ml/min/1.73m<sup>2</sup>), moderada (FG:30-49ml/min/1.73m<sup>2</sup>), y avanzada (FG < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>).

En el grupo de pacientes con IRC avanzada, los niveles de PTH intacta basales eran muy heterogéneos, por lo que se decidió estudiarles según los niveles basales de PTH fueran < o > 100pg/mL.

La evaluación del crecimiento se realizó de la siguiente manera:

En el grupo de pacientes tratados con calcitriol, los niños con IRC y con FG > 30 se dividieron en dos subgrupos según la edad basal fuera < 12 (2-12 años) o > 12 años. En los niños con IRC avanzada (FG < 30), el crecimiento se estudió según la severidad del hiperparatiroidismo ya que todos iniciaron el estudio con una edad menor de 12 años.

En el grupo de pacientes tratados con 1 $\alpha$ -calcidiol, solo se estudió el ritmo de crecimiento en los niños con IRC y con FG > 30 menores de 12 años de edad.

### III.2.2. PERIODO DE TRATAMIENTO

Dado que la dosis mínima de calcitriol (rocaltrol, Hoffman La Roche) que se dispone es de 0.25  $\mu\text{g}$  en una capsula, era muy difícil ajustar la dosis en los niños menores de 2 años, por lo que se decidió administrar  $1\alpha$ -calcidol a los pacientes más pequeños de edad. En los niños mayores de 2 años, el tratamiento con calcitriol y  $1\alpha$ -calcidol fué aleatorio en cada paciente.

El protocolo de tratamiento se inició con dosis elevadas de  $1\alpha$ -hidroxicolecalciferol ( $1\alpha$ -calcidol) o calcitriol (rocaltrol, Hoffman la Roche) según las necesidades de los pacientes en cada grupo estudiado, para mantener las concentraciones de calcio total entre 9.5-10.5mg/dL y las de calcio iónico entre 1.25-1.30mmol/L. Al mismo tiempo, se administró carbonato cálcico con cada comida, para mantener los niveles de fósforo entre 3.5-5.5 mg/dL, y guardar el producto CaxP por debajo de 70.

Posteriormente, las dosis de calcitriol,  $1\alpha$ -calcidol y las de carbonato cálcico se ajustaron para mantener los niveles de calcio y fósforo dentro del rango normal. Esta terapia era temporalmente interrumpida si el calcio total era  $> 11.0$  mg/dL y el calcio iónico  $> 1.35$  mmol/L.

El control clínico y analítico de todos los pacientes se realizó cada 1 o 2 meses agrupándose en la media durante 4 meses, a lo largo de 28 meses para el grupo de pacientes tratados con calcitriol y durante 24 meses en los pacientes con  $1\alpha$ -calcidol.

En cada revisión se determinó en sangre los niveles de creatinina, calcio total, calcio iónico, fósforo, PTH intacta, fosfatasa alcalina y  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . También se midió la talla con un estadiómetro.

Con el fin de obviar el efecto de la diálisis en los parámetros evaluados, los pacientes que evolucionaron a una situación de insuficiencia renal terminal, fueron excluidos del estudio en el momento que precisaron tratamiento dialítico.

El efecto del tratamiento con calcitriol y  $1\alpha$ -calcidol sobre el ritmo de progresión de la insuficiencia renal, se valoró mediante la evolución del inverso de la concentración de creatinina sérica en función del tiempo.

El ritmo de crecimiento se evaluó mediante el Z score de la desviación estandar de la talla (Z sDS) respecto de la edad cronológica según la fórmula de Tanner (112):

$$Z \text{ score} = (\text{Talla real} - \text{Talla teórica}) / \text{DS}$$

La talla teórica y la desviación estandar (DS) eran obtenidas de una población de referencia según la edad y el sexo (112).

En nuestro estudio, se consideró como aceleración del crecimiento ("catch up") una incremento de al menos 0.5 Z sDS entre el periodo basal y final del tratamiento. La edad de todos los pacientes incluidos en el estudio era expresada en decimales de un año.

### III.3. METODOS ANALITICOS

Las muestras de sangre se extraían en ayunas por venopunción. Las muestras para 25(OH)D<sub>3</sub>, fosfatasa alcalina, creatinina y PTH se congelaron tras la separación del suero hasta su análisis.

#### III.3.1. DETERMINACION DE CALCIO IONICO

Las muestras para la determinación del calcio iónico se recogieron en tubo de vacío en anaerobiosis y se mantuvieron en hielo hasta su análisis. El calcio iónico se cuantificó en sangre total mediante un electrodo ión selectivo de calcio (Ciba Corning 50). El rango normal es de 1.15-1.30 mmol/L.

#### III.3.2. DETERMINACION DE CALCIO TOTAL

El calcio total se determinó en suero mediante espectroscopia de absorción atómica (método de referencia) en un espectrofotómetro PERKIN-Elmer 460.

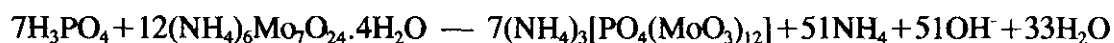
El calcio del suero se diluyó suficientemente con una solución de cloruro de lantano, que elimina sustancias de interferencia como proteínas y fosfatos. Al introducirlo en una llama el átomo disociado del calcio libre absorbe luz de longitud de onda característica (422,7 nm), producidas por una lámpara de cátodo hueco con un filamento de calcio. Una pequeña fracción de los átomos de calcio alcanza un nivel de mayor energía, y al volver al estado fundamental emite radiación, cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración del calcio en la muestra.

La concentración de calcio total está afectada por la concentración de proteínas totales, de tal forma que un aumento en las proteínas totales provocaría un aumento del calcio total, que no es sino una elevación de la fracción ligada del calcio. De forma similar, la disminución de la concentración de proteínas plasmáticas normalmente redundará en una reducción del nivel de calcio total.

### III.3.3. DETERMINACION DE FOSFORO

El fósforo se determinó en suero mediante espectroscopia automatizado en un autoanalizador HITACHI 717.

La determinación del fosfato se basa en la reacción de los iones fosfato con molibdato amónico, para formar el complejo fosfomolibdato:



El complejo fosfomolibdato es incoloro y puede ser medido directamente mediante absorción U.V. (340nm) o indirectamente mediante reducción por diferentes agentes reductores que dan lugar a azul de Molibdeno (600-700nm).

La formación del complejo fosfomolibdato es dependiente del pH y de la concentración de proteínas.

### III.3.4. DETERMINACION DE CREATININA

La creatinina se determinó mediante espectrofotometría en autoanalizador Hitachi 717. El método se basa en la reacción de Jaffe: en solución alcalina, la creatinina forma con el ión picrato un complejo coloreado.

Este método está sujeto a interferencias por una gran variedad de sustancias (glucosa, proteínas, acetoacetato, piruvato, ácido úrico, fructosa y ácido ascórbico). La reacción es también sensible a la temperatura y a las variaciones de pH.

Esta determinación automatizada es una modificación de la reacción de Jaffe, ya que se trata de un análisis cinético que utiliza la velocidad diferencial de desarrollo de color de los cromógenos no creatinínicos (sustancias interferentes) en comparación con la creatinina, permitiendo así una separación dependiente de la velocidad de la creatinina y de las sustancias que interfieren.

### III.3.5. DETERMINACION DE FOSFATASA ALCALINA

La fosfatasa alcalina se determinó por espectrofotometría en autoanalizador Hitachi 717. Este método utiliza el p-nitrofenil fosfato (incoloro) que es desdoblado por la fosfatasa alcalina en el anión p-nitrofenóxido (fuertemente cromogénico) y en fosfato inorgánico.

La fosfatasa alcalina cataliza la liberación del grupo fosfato del p-nitrofenil fosfato para dar lugar a p-nitrofenol que en soluciones ácidas diluidas es incoloro. Sin embargo, en condiciones alcalinas el 4-nitrofenol se convierte en ión nitrofenóxido (forma quinonoide) que desarrolla intenso color amarillo, pudiéndose medir comodamente .

Al pH de la reacción enzimática la mayoría del 4-nitrofenol está presente en la fracción quinonoide, por tanto la tasa de formación del mismo puede ser monitorizada por espectrofotometría. El método se adapta mediante una reacción a dos puntos con una temperatura de medida predeterminada, parándose la misma tras la adicción de NaOH 0,05N que aumenta el pH a 11,5. Este pH inactiva la enzima y convierte el peróxido en fracción quinonoide, diluyendo el color amarillo a una intensidad medible.

### III.3.6. DETERMINACION DE PTH-INTACTA

Las muestras para PTHi, se recogieron en un tubo con EDTA y fueron mantenidas en hielo hasta la separación del plasma. Posteriormente el plasma se congeló a -20°C para su análisis.

La PTH intacta se cuantificó mediante un ensayo IRMA con un kit comercial "Allegro Intact PTH", Nichols Institute (San Juan Capistrano, USA).

Se trata de un ensayo inmunoradiométrico, para la medida de la cadena de 84 aminoácidos de PTH biológicamente activa.

Utiliza dos anticuerpos policlonales específicos purificados para regiones bien definidas de la molécula de PTH. Un anticuerpo específico de la región media y carboxiterminal (PTH 39-84), que es inmovilizado en un soporte esférico de plástico y el otro anticuerpo que es específico para la fracción N-terminal (PTH 1-34), que está marcado radiactivamente para su posterior detección.

La muestra que contiene PTH, se incuba simultáneamente con un soporte esférico recubierto del anticuerpo y del anticuerpo marcado con  $I^{125}$ . La PTH intacta que está presente en la muestra es unida por ambos anticuerpos, e inmovilizada formando un complejo tipo "sandwich". La formación de este complejo, solamente ocurre en presencia de la molécula intacta, siendo la radiactividad (medida en un contador gamma) del complejo unido a la molécula directamente proporcional a la concentración de PTH intacta que contiene la muestra.

El rango normal es de 10-50 pg/mL.

### III.3.7. DETERMINACION DE 25(OH)D<sub>3</sub>

Los niveles de 25 hidroxivitamina D<sub>3</sub> se han determinado en suero mediante la cuantificación directa por RIA, empleando un kit comercial "INCSTAR" (Stillwater, Mnn, USA).

El ensayo se realiza en dos fases: la primera es una extracción rápida de 25(OH)D<sub>3</sub> y otros metabolitos hidroxilados del suero mediante acetonitrilo. Después de la extracción las muestras tratadas se someten a una técnica de radioinmunoanálisis (RIA).

Este método se basa en un anticuerpo con especificidad para 25(OH)D<sub>3</sub>. Las muestras, el anticuerpo y el trazador con I<sup>125</sup> se incuban durante 90 minutos a 20-25°C. La fase de separación finalizará después de una incubación de 20 minutos a 20-25°C con un segundo anticuerpo precipitante; siendo la radiactividad del complejo precipitante inversamente proporcional a la concentración de 25(OH)D<sub>3</sub> presente en la muestra.



### **III.4. METODOS ESTADISTICOS**

Los datos cuantitativos (creatinina, fósforo, calcio total, calcio iónico, fosfatasa alcalina, PTH y 25(OH)D) se describen como la media y la desviación estandar, y los datos cualitativos en forma de porcentajes.

Las comparaciones entre grupos (dos a dos) se ha realizado con el test de la t de Student para datos independientes.

Para el análisis de la evolución de las variables cuantitativas en el periodo de estudio, se ha empleado un test de comparación de muestras pareadas, t de Student pareado o test de Wilcoxon, según fuera la distribución de las variables gaussiana o no).

El cambio en la tendencia de caída de la función renal ( $1/Cr$ ), se ha estudiado mediante un Modelo de Regresión Segmentada. Se ha considerado que un modelo de regresión segmentada es mejor que el lineal, cuando la suma de cuadrado residual (SSR) ha sido significativamente inferior (113).

## **IV. RESULTADOS**

#### IV.1. EFECTO DEL CALCITRIOL ORAL EN NIÑOS CON IRC LEVE Y MODERADA

##### IV.1.1. Estudio del metabolismo fosfocálcico e hipercalcemia

Estudiamos un total de 27 niños con  $FG > 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , 11 con IRC leve ( $FG:50-75$ ) y 16 con IRC moderada ( $FG:30-49$ ) durante 28 meses de tratamiento con calcitriol y carbonato cálcico oral. Ambos grupos iniciaron el estudio (periodo basal) con una bioquímica similar y con un aporte de carbonato cálcico semejante. Solamente había diferencia significativa (\*\*  $p < 0.01$ ) en el grado de insuficiencia renal.

	FG:50-75	FG:30-49
Ca total (mg/dL)	$9.6 \pm 0.4$	$9.7 \pm 0.5$
P (mg/dL)	$4.4 \pm 0.6$	$4.0 \pm 0.6$
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	$1.28 \pm 0.03$	$1.27 \pm 0.05$
PTH (pg/mL)	$51 \pm 10$	$62 \pm 17$
FA (UI/L)	$323 \pm 105$	$250 \pm 94$
Cr (mg/dL)	$1.34 \pm 0.2$	$1.80 \pm 0.3^{**}$
FG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	$60 \pm 7.1$	$43 \pm 2.5^{**}$
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	$99 \pm 15$	$92 \pm 18$

Durante el periodo de tratamiento, los pacientes con  $FG:50-75$  iniciaron el estudio con  $6.3 \pm 2.8$  (2.2-10.8 ng/K/dia) de calcitriol y la dosis media durante los 28 meses fué  $7.2 \pm 3.4$  (2.9-12.5). La respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico está expresada en la  $X \pm DS$  cada 4 meses durante los 28 meses que duró el estudio en la Tabla V. El grupo de pacientes con  $FG:30-49$  iniciaron el tratamiento con dosis más elevadas de calcitriol  $8.1 \pm 2.2$  (4.2-14.2 ng/K/dia); la dosis media durante el tratamiento era de  $7.4 \pm 2.7$  (3.5-15.4 ng/K/dia) y la evolución de los parámetros bioquímicos se muestran en la Tabla VI.

	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses
Ca (mg/dL)	9.6±0.4	9.7±0.3	9.6±0.3	9.7± 0.4	9.5± 0.3	9.6± 0.5	9.6± 0.4	9.5±0.2
P (mg/dL)	4.4± 0.5	4.5± 0.7	4.7± 0.6	4.9± 0.6	4.7 ±0.6	4.7± 0.7	4.5± 0.6	4.5± 0.7
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	1.28±0.03	1.30±0.04	1.28±0.05	1.29±0.03	1.28±0.04	1.29±0.04	1.28±0.03	1.27±0.02
PTH (pg/mL)	51±10	36±13 **	42±14	40±12 *	38±17 *	32±10 *	43±13	39±12 *
25(OH)D (ng/mL)	55±11	50±17	45±14	48±12	53±18	49±18	48±16	50±12
FA (UI/L)	323±105	356±108	293±102	276±99	322±100	355±99	351±101	322±100
Cr (mg/dL)	1.34±0.2	1.33±0.2	1.36± 0.2	1.41± 0.2	1.40± 0.2	1.45±0.2	1.53±0.2*	1.55±0.1*
FG (mL/min)	60±7.1	62± 7.2	59±6.9	60±7.5	61±7.0	59±6.1	55±5.5	54±4.3
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	99±15	97±14	99±18	97±21	105±25	120±28 *	130±25 *	135±20 *
Calcitriol (ng/K/dia)		6.3±2.8	6.4±3.1	7.2±2.5	7.3±2.8	7.0±3.0	7.3±2.9	7.5±3.0

**Tabla V.** Media ± desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con FG:50-75 tratados con calcitriol durante 28 meses. \*\* p<0.01 y \*p<0.05 vs Basal.

	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses
Ca (mg/dL)	9.7±0.5	9.8±0.5	9.7±0.6	9.8± 0.6	9.7± 0.6	9.6± 0.5	9.7± 0.6	9.9±0.4
P (mg/dL)	4.0± 0.6	4.3± 0.7	4.2± 0.5	4.4± 0.5	4.4 ±0.6	4.6± 0.5	4.4± 0.3	4.2± 0.4
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	1.27±0.05	1.30±0.05	1.29±0.04	1.31±0.04*	1.30±0.04	1.29±0.03	1.28±0.04	1.28±0.04
PTH (pg/mL)	62±17	40±18**	37±19**	31±15**	37±16**	36±18**	45±15*	48±16*
25(OH)D (ng/mL)	50±12	45±18	39±14	42±12	40±16	45±12	48±14	46±13
FA (UI/L)	250±94	245±98	270±99	260±97	275±98	322±100	324±100	350±99
Cr (mg/dL)	1.80±0.3	1.85± 0.3	1.88± 0.3	2.0± 0.4	2.1± 0.4	2.2± 0.4*	2.3±0.3**	2.5±0.2**
FG (mL/min)	43±2.5	43± 3.5	42±3.2	40±3.5	40±4.0	39±3.9*	38±3.8*	37±2.6**
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	92±18	93±19	96±20	97±21	94±19	92±20	85±17	89±18
Calcitriol (ng/K/dia)		8.1±2.2	8.4±2.1	7.8±2.0	7.2±2.3	7.3±2.4	6.8±2.3	6.3±2.5

**Tabla VI.** Media ± desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con FG:30-49 tratados con calcitriol durante 28 meses. \*\* p<0.01 y \*p<0.05 vs Basal.

Los niveles séricos de calcio total a lo largo del tratamiento eran regularmente más elevados en los pacientes con FG:30-49 que en aquellos con IRC leve (FG:50-75) aunque esta diferencia no mostró significación estadística (Figura 1).

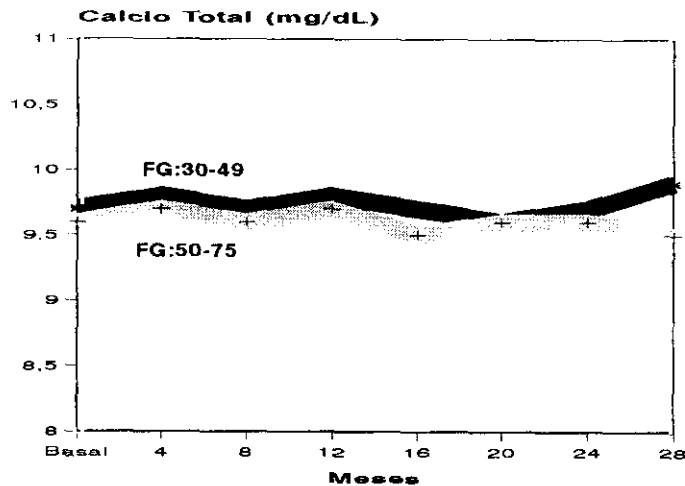


Figura 1. Evolución de los niveles de Calcio total en niños con IRC moderada y leve.

La concentración de calcio iónico se incrementó significativamente a los 12 meses del tratamiento respecto de la concentración basal en el grupo con FG:30-49, mientras que no se modificó en los niños con más filtrado glomerular (FG:50-75). En ambos grupos, la concentración media de este catión se mantuvo dentro del rango normal (Figura 2).

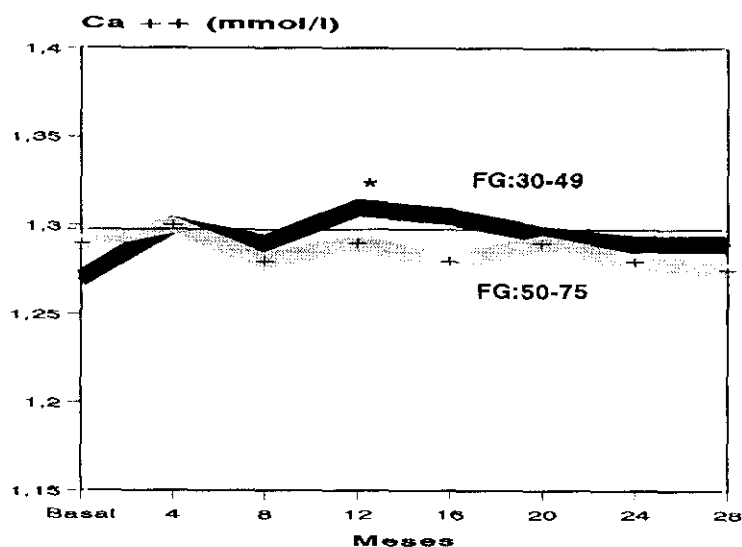


Figura 2. Evolución de los niveles de Calcio iónico en niños con IRC moderada y leve. \*  $p < 0.05$  vs Basal

Se registraron más crisis hipercalcémicas cuando se consideró un calcio iónico  $>1.35$  mmol/L que para un calcio total  $>11$  mg/dL. Además la incidencia según el  $\text{Ca}^{++} >1.35$  era más elevada en los pacientes con FG:30-49 que en aquellos con más filtrado. En el grupo con FG:30-49, se desarrollaron 9 episodios durante la primera etapa del tratamiento, lo que originó una incidencia de 1 episodio cada 49.7 meses-pacientes durante los 28 meses; 7 de las 9 crisis estaban asociadas a dosis de calcitriol mayores de 8 ng/K/día (Figura 3).

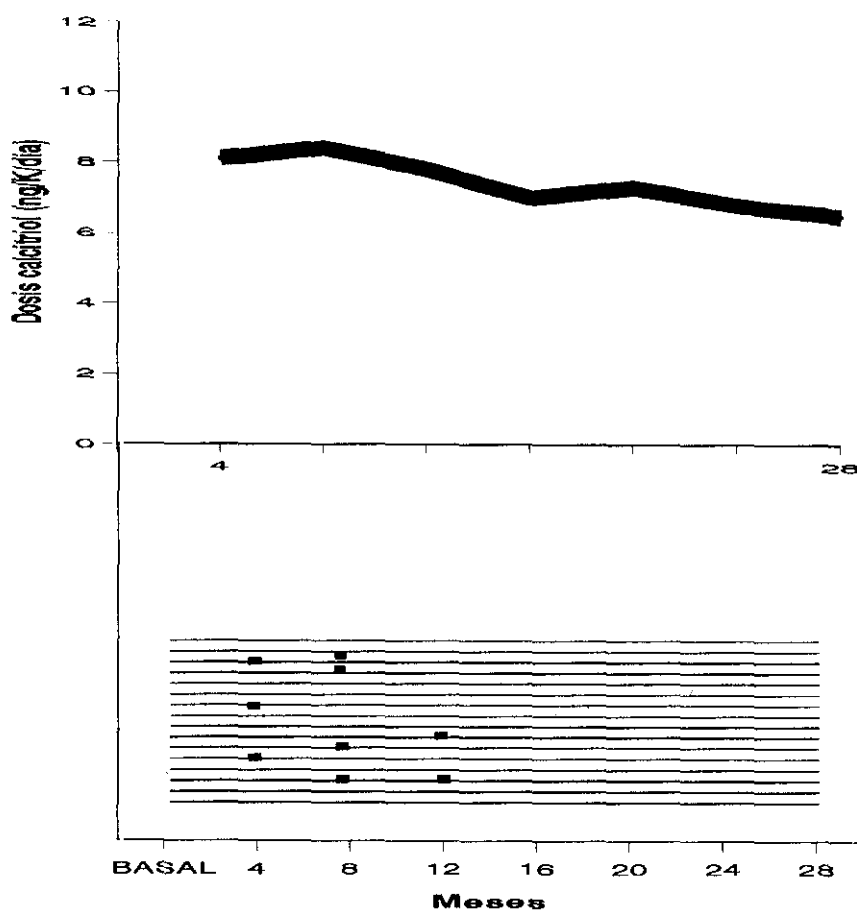


Figura 3. ■ Episodios de hipercalcemia para un  $\text{Ca}^{++} >1.35$  en 16 niños con FG:30-49 tratados con calcitriol.

En los niños con FG:50-75, solo se produjeron 2 episodios de hipercalcemia que también eran asociados a una dosis mayor de calcitriol (Figura 4).

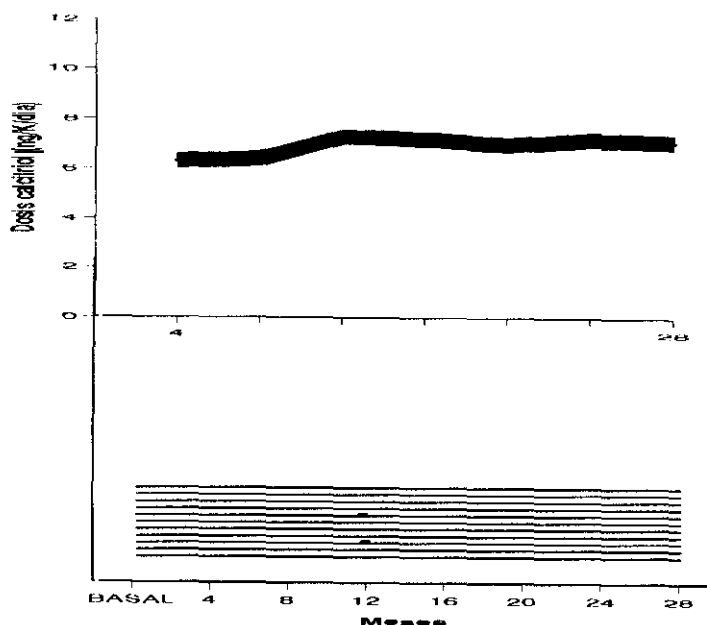


Figura 4. ■ Episodios de hipercalcemia para un  $Ca^{++} > 1.35$  en 11 niños con FG:50-75.

Una reducción estadísticamente significativa en los niveles séricos de PTH ocurrió a los 4 meses del tratamiento en los dos grupos de niños (Figura 5).

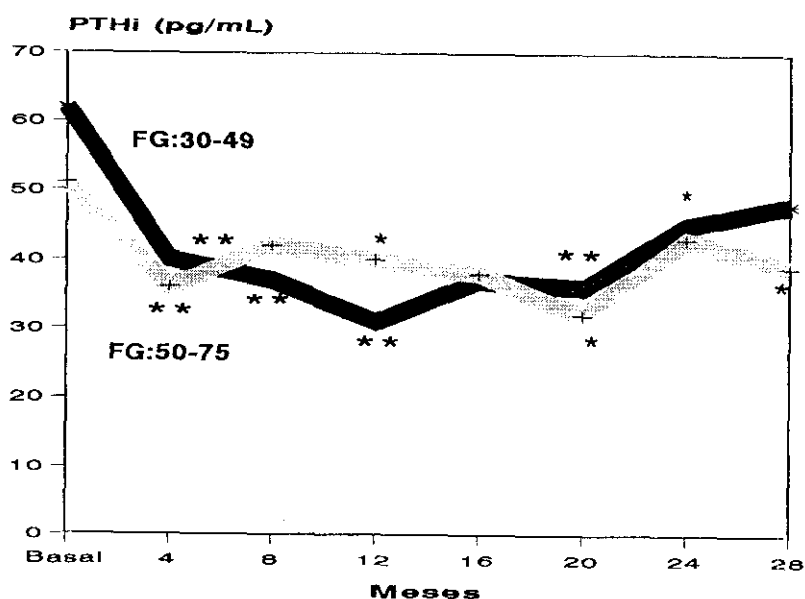


Figura 5. Evolución de la PTHi en ambos grupos. \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$  vs Basal

El grupo con FG:30-49 inician el tratamiento con niveles más elevados de PTH, 10 pacientes con PTHB > 50 pg/mL y 6 con PTHB < 50 que los niños con mayor filtrado (FG:50-75), 3 con PTHB > 50 y 8 con niveles de PTHB < 50 pg/mL (Figura 6). Después de 28 meses de tratamiento con calcitriol el descenso de la PTH fué más acusado en el grupo con FG:50-75 que en aquellos con FG:30-49.

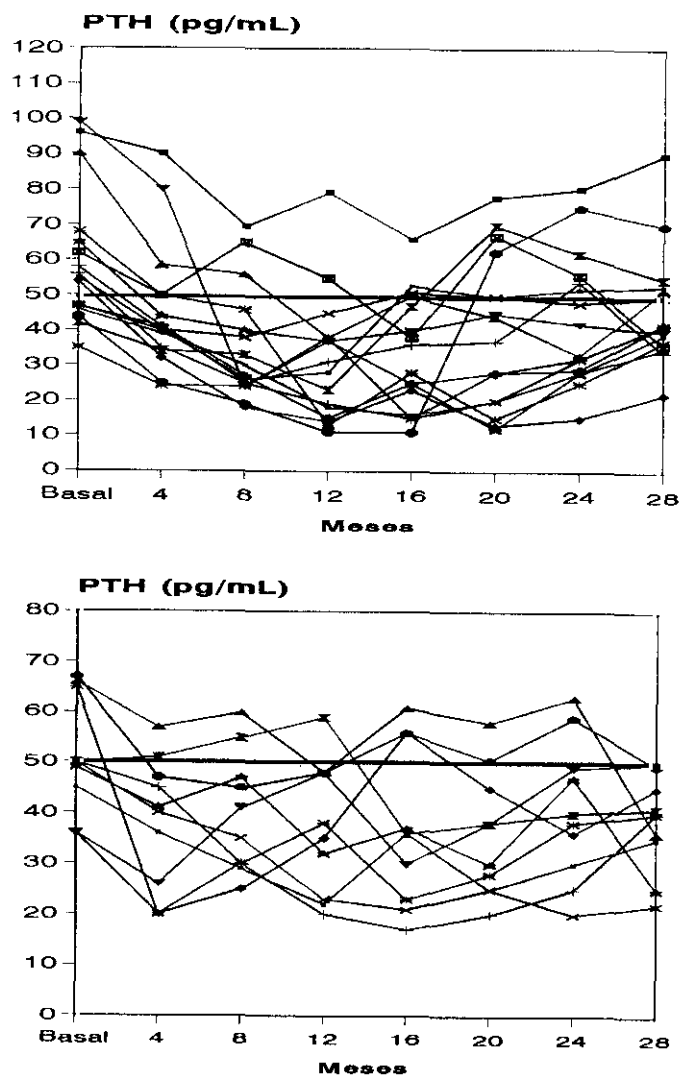


Figura 6. Evolución de los niveles de PTH en 16 niños con FG:30-49 (a) y en 11 niños con FG:50-75 (b).

La concentración de fosfatasa alcalina y de 25(OH)D<sub>3</sub> prácticamente no cambiaron durante los 28 meses de tratamiento (Tabla V y VI).



Los niveles de fósforo se mantuvieron dentro del rango normal a lo largo del tratamiento en ambos grupos (Figura 7). La dosis media de carbonato cálcico fué de  $93.7 \pm 27.5$  (38-168 mg/K/día) en los niños con FG:30-49 y ligeramente más elevada  $109.1 \pm 40$  (49-250 mg/K/día) en el grupo con FG:50-75. Aunque los niños con más filtrado necesitaron aumentar la dosis  $\text{CO}_3\text{Ca}$  a los 20 meses, la concentración de fósforo no era diferente de los valores basales en ambos grupos al final del tratamiento.

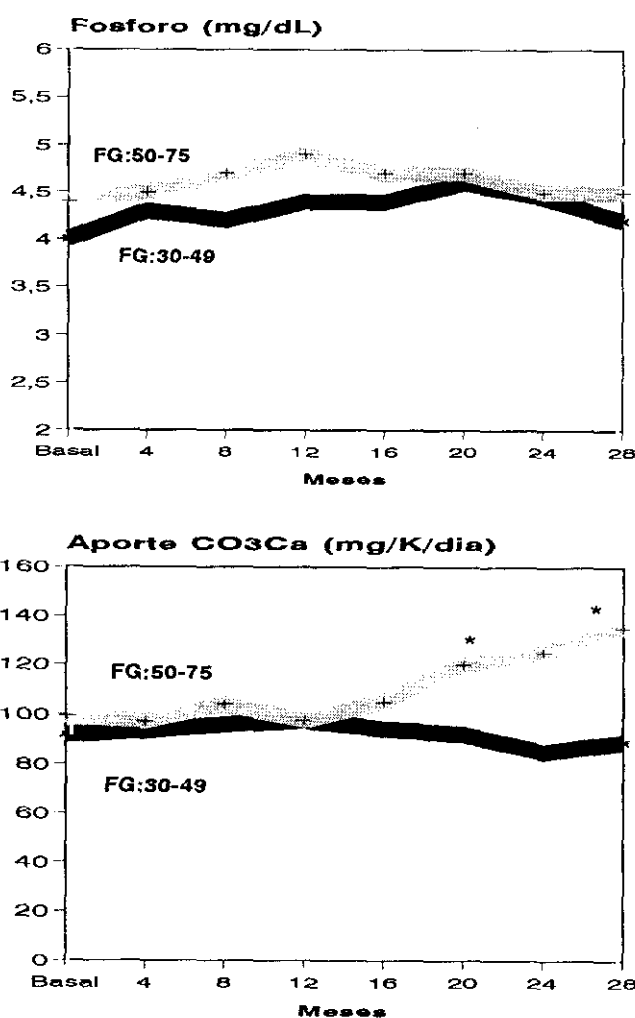


Figura 7. Evolución de los niveles de P y aporte de carbonato cálcico en ambos grupos. \* $p < 0.05$  vs Basal

#### IV.1.2. Control de la función renal

Los niveles medios de creatinina aumentaron y el filtrado glomerular estimado a partir de la talla y de la Cr (FG) disminuyó significativamente ( $p < 0.05$ ) a los 20 meses de tratamiento respecto del periodo basal en el grupo con FG:30-49 (Tabla VI). En el grupo con más filtrado, la concentración de creatinina no aumentó significativamente ( $* p < 0.05$ ) hasta los 2 años del estudio, mientras que el filtrado glomerular prácticamente no se modificó a lo largo del mismo (Tabla V).

Durante el periodo de tratamiento con calcitriol, el inverso de la concentración de creatinina en el tiempo ( $1/Cr$ ) disminuyó significativamente ( $p < 0.05$ ) a los 24 meses respecto del periodo basal en los niños con FG:30-49 (Figura 8).

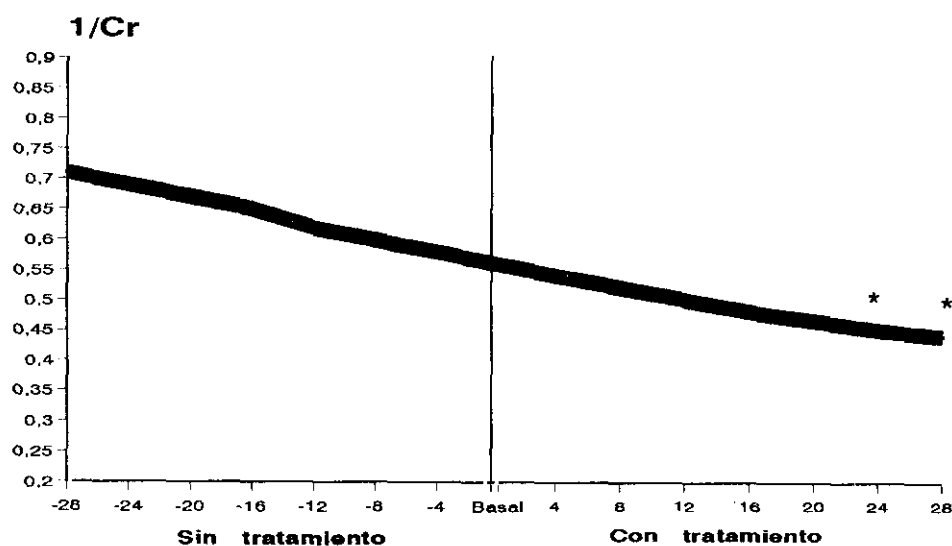


Figura 8. Ritmo de progresión de la función renal antes y después del tratamiento con calcitriol en niños con FG:30-49.

En el grupo con mayor FG (50-75), el 1/Cr solamente descendió significativamente (\*  $p < 0.05$ ) al final del tratamiento (Figura 9).

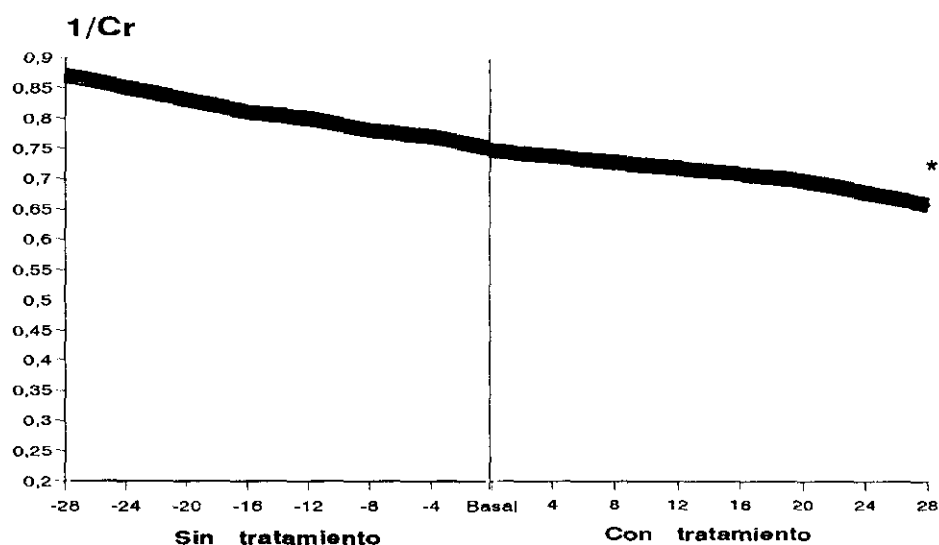


Figura 9. Ritmo de progresión de la función renal antes y después del tratamiento con calcitriol en niños con FG:50-75.

Sin embargo, en ambos grupos de estudio, la tendencia de caída de la función renal (1/Cr) en el tiempo no cambió antes y durante el tratamiento con calcitriol. Además, el descenso porcentual (28meses-Basal/Basalx100) del 1/Cr durante el tratamiento en los niños con FG:30-49 ( $-22 \pm 15$ ) y en aquellos con FG:50-75 ( $-13 \pm 11$ ), no mostró diferencia estadística con el descenso (Basal-28meses/Basalx100) ocurrido en estos mismos niños 28 meses antes sin calcitriol,  $-23 \pm 12$  y  $-16 \pm 7$  respectivamente.

## IV.2. EFECTO DEL CALCITRIOL ORAL EN NIÑOS CON IRC AVANZADA

Se estudiaron 16 pacientes con IRC avanzada, los cuales iniciaron el estudio con un filtrado glomerular menor de 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

En la Tabla VII se muestra la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico a lo largo del tratamiento expresada en la media  $\pm$  desviación estandar.

	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses
Ca (mg/dL)	9.9 $\pm$ 0.3	10.1 $\pm$ 0.4	10.1 $\pm$ 0.4	10.3 $\pm$ 0.4*	10.2 $\pm$ 0.4	10.0 $\pm$ 0.4	10.1 $\pm$ 0.5	10.0 $\pm$ 0.4
P (mg/dL)	4.9 $\pm$ 0.7	4.6 $\pm$ 0.6	4.7 $\pm$ 0.5	4.9 $\pm$ 0.5	4.8 $\pm$ 0.6	4.8 $\pm$ 0.4	5.0 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.5
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	1.26 $\pm$ 0.03	1.27 $\pm$ 0.04	1.30 $\pm$ 0.04*	1.29 $\pm$ 0.09*	1.28 $\pm$ 0.03*	1.26 $\pm$ 0.04	1.26 $\pm$ 0.03	1.26 $\pm$ 0.02
PTH (pg/mL)	108 $\pm$ 90	72 $\pm$ 53*	50 $\pm$ 42**	57 $\pm$ 36**	59 $\pm$ 42**	75 $\pm$ 55*	64 $\pm$ 33*	71 $\pm$ 55*
25(OH)D (ng/mL)	41 $\pm$ 15	42 $\pm$ 16	47 $\pm$ 22	44 $\pm$ 23	46 $\pm$ 20	49 $\pm$ 18	43 $\pm$ 18	40 $\pm$ 15
FA (UI/L)	336 $\pm$ 196	321 $\pm$ 156	386 $\pm$ 155	349 $\pm$ 121	451 $\pm$ 120*	617 $\pm$ 275*	666 $\pm$ 237*	570 $\pm$ 224*
Cr (mg/dL)	3.3 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.8	3.8 $\pm$ 0.9*	4.1 $\pm$ 0.9*	4.1 $\pm$ 0.9*	4.0 $\pm$ 0.9*	4.7 $\pm$ 0.9*	4.9 $\pm$ 0.9*
FG (mL/min)	17.9 $\pm$ 5.0	17.0 $\pm$ 5.2	16.3 $\pm$ 5.6*	15.7 $\pm$ 6.2*	15.9 $\pm$ 6.1*	16.0 $\pm$ 5.8*	14.8 $\pm$ 6.4*	14.3 $\pm$ 7.0*
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/día)	138 $\pm$ 69	165 $\pm$ 87*	185 $\pm$ 74*	162 $\pm$ 76	140 $\pm$ 65	130 $\pm$ 72	131 $\pm$ 53	136 $\pm$ 57
Calcitriol(ng/K/día)		15.3 $\pm$ 6.7	15.8 $\pm$ 8.0	13.0 $\pm$ 7.7	12.2 $\pm$ 7.2	12.0 $\pm$ 8.3	12.9 $\pm$ 8.6	10.0 $\pm$ 5.8*

**Tabla VII.** Media  $\pm$  desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con IRC avanzada (FG<30) tratados con calcitriol durante 28 meses.  
\*p<0.05, \*\* p<0.01 vs Basal.

Dada la gran variabilidad observada en los niveles basales de PTHi, se decidió estudiar este grupo según la severidad del hiperparatiroidismo; 10 niños con PTHB < 100 pg/mL y 6 niños con niveles de PTHB > 100 pg/mL.

#### IV.2.1. Estudio del metabolismo fosfocálcico e hipercalcemia

Ambos grupos presentaban un grado semejante de insuficiencia renal. Sin embargo, los pacientes con hiperparatiroidismo más severo iniciaron el estudio con niveles más elevados de fosfatasa alcalina (\*\*  $p < 0.01$ ), y con una dosis menor de carbonato cálcico. En este grupo, los niveles de calcio y de fósforo al inicio del estudio estaban más descendidos respecto del grupo de niños con PTHB  $< 100$ , pero no mostraron diferencia estadísticamente significativa.

	PTHB $< 100$ pg/mL	PTHB $> 100$ pg/mL
Ca total (mg/dL)	$9.9 \pm 0.4$	$9.6 \pm 0.5$
P (mg/dL)	$4.9 \pm 0.8$	$4.6 \pm 0.5$
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	$1.28 \pm 0.03$	$1.26 \pm 0.03$
PTHi (pg/mL)	$70 \pm 12$	$204 \pm 50^{**}$
FA (UI/L)	$300 \pm 100$	$545 \pm 149^{**}$
Cr (mg/dL)	$3.3 \pm 0.9$	$3.2 \pm 0.5$
FG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	$18.4 \pm 5.2$	$17.1 \pm 3.8$
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/día)	$159 \pm 50$	$71 \pm 19^{**}$

Durante el periodo de tratamiento, los pacientes con PTHB  $< 100$  iniciaron el estudio con  $13.2 \pm 3.5$  (8.8-16.8 ng/K/día) de calcitriol; la dosis media durante los 28 meses fué de  $10.6 \pm 4.0$  (6.7-18.4 ng/K/día) y la respuesta en los parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico expresada en la  $X \pm DS$  cada 4 meses durante los 28 meses que duró el estudio se muestra en la Tabla VIII.

En el grupo de pacientes con PTHB  $> 100$ , el tratamiento se inició con dosis de calcitriol más elevadas  $20.2 \pm 6.1$  (13.0-26.4 ng/K/día), que aquellos con menos hiperparatiroidismo, la dosis media durante el tratamiento fué de  $22.5 \pm 8.8$  (9.5-30.1 ng/K/día) y los parámetros bioquímicos expresados como  $X \pm DS$  se muestran en la Tabla IX.

	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses
Ca (mg/dL)	9.9±0.4	10.2±0.4	10.2±0.3	10.3±0.4	10.3±0.4	10.1±0.4	10.1±0.4	10.1±0.4
P (mg/dL)	4.9±0.8	4.5±0.6	4.6±0.6	4.7±0.5	4.7±0.6	4.9±0.5	5.0±0.4	4.7±0.6
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	1.28±0.03	1.30±0.03*	1.31±0.04*	1.30±0.04*	1.28±0.03	1.28±0.03	1.27±0.03	1.27±0.03
PTH (pg/mL)	70±12	45±9.3*	34±8.5*	35±8.3*	37±9.0*	38±10*	46±11	49±12
25(OH)D (ng/mL)	48±14	49±18	45±14	40±14	45±18	44±19	42±15	41±16
FA (UI/L)	300±100	318±120	325±125	349±116	425±98*	467±91*	490±100*	471±99*
Cr (mg/dL)	3.3±0.9	3.4±0.3	3.6±0.9	3.8±0.9	3.9±0.8*	4.0±0.9*	4.5±0.9*	4.7±0.9*
FG (mL/min)	18.4±5.2	18.0±4.9	17.5±5.1	17.0±5.5	16.8±5.2	17.0±4.1	16.1±5.8*	15.5±2.8*
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	159±50	186±55*	199±61*	170±65*	155±62	148±66	145±52	142±55
Calcitriol (ng/K/dia)		13.2±3.5	12.1±3.9	11.2±4.0	10.8±3.4	10.1±3.5*	9.4±3.3*	8.4±3.0*

**Tabla VIII.** Media ± desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con IRC avanzada (FG<30) y con niveles de PTHB<100pg/mL tratados con calcitriol durante 28 meses.

\*p<0.05 vs Basal.

	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses
Ca (mg/dL)	9.6±0.5	9.8±0.3	9.8±0.5	10.1±0.4	9.9±0.5	9.8±0.4	9.9±0.5	9.8±0.4
P (mg/dL)	4.6±0.5	4.7±0.6	4.8±0.3	5.1±0.4	5.2±0.4	4.9±0.5	5.1±0.5	5.0±0.4
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	1.26±0.03	1.27±0.04	1.27±0.06	1.27±0.05	1.25±0.02	1.24±0.04	1.25±0.04	1.24±0.03
PTH (pg/mL)	204±50	149±40*	108±35*	85±28*	102±30*	147±36*	100±14*	135±25*
25(OH)D (ng/mL)	40±10	38±12	39±13	40±12	41±11	38±11	40±14	39±12
FA (UI/L)	545±149	525±160	511±175	485±165	511±160	608±150	615±110	620±124
Cr (mg/dL)	3.2±0.5	3.4±0.6	3.9±0.7	4.6±0.9*	5.0±0.9*	4.9±0.9*	5.2±0.7*	5.6±0.5*
FG (mL/min)	17.1±3.8	16.1±3.7	14.9±3.1	13.5±3.6*	12.3±4.1*	13.0±3.9*	11.7±2.7*	10.8±1.9*
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	71±19	76±19	115±32*	128±30*	134±32*	132±30*	134±25*	135±15*
Calcitriol (ng/K/dia)		20.2±6.1	22.1±7.0	19.2±7.5	17.3±7.2*	17.5±6.9*	18.1±6.7*	16.0±5.0*

**Tabla IX.** Media ± desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con IRC avanzada (FG<30) y con niveles de PTHB>100pg/mL tratados con calcitriol durante 28 meses.

\*p<0.05 vs Basal.

Los niveles séricos de calcio total a lo largo del tratamiento eran regularmente más elevados en los pacientes con PTHB < 100 que en aquellos con PTHB > 100 aunque esta diferencia no mostró significación estadística (Figura 10).

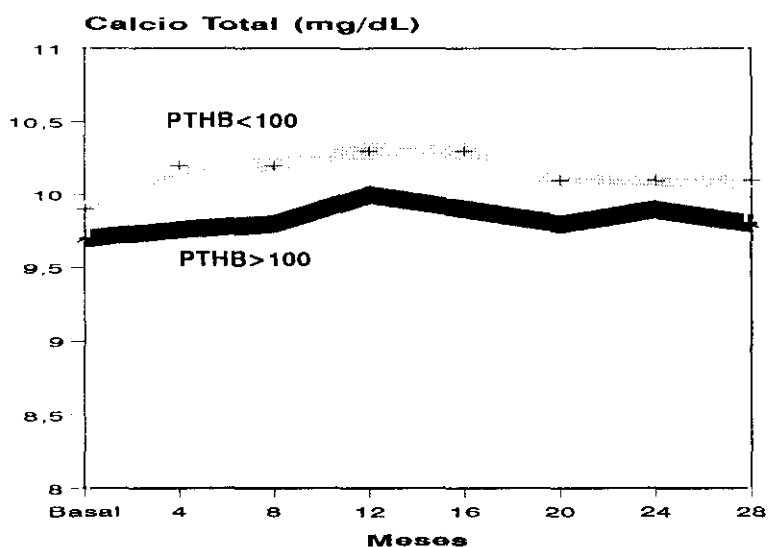


Figura 10. Evolución del Ca T en niños con FG < 30 según los niveles de PTHB < y > 100 pg/mL.

La concentración de calcio iónico se incrementó significativamente durante el primer año de tratamiento respecto de la concentración basal en el grupo con PTHB < 100, mientras que no se modificó en los niños con hiperparatiroidismo más severo (Figura 11).

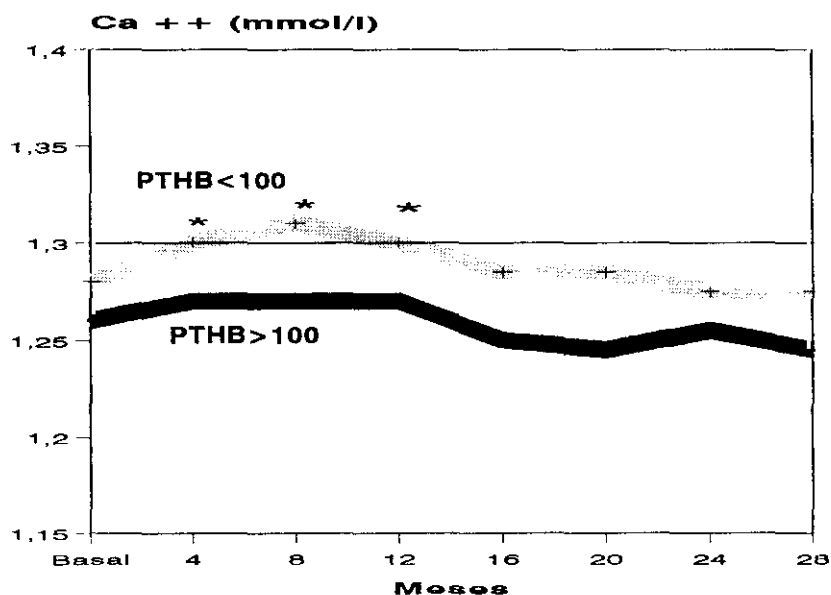


Figura 11. Evolución del Ca iónico en niños con FG < 30 según la PTHB < y > 100 pg/mL. \*p < 0.05 vs Basal

Se registraron más crisis hipercalcémicas cuando se consideró un calcio iónico  $> 1.35$  mmol/L que para un calcio total  $> 11$  mg/dL. Además la incidencia según el  $\text{Ca}^{++} > 1.35$  era más elevada en los pacientes con  $\text{PTHb} < 100$  que en aquellos con niveles de  $\text{PTHb} > 100$ .

En el grupo con  $\text{PTHb} < 100$ , se produjeron 15 episodios considerando un  $\text{Ca}^{++} > 1.35$  durante los primeros 12 meses del tratamiento, y 14 de estos estaban asociados a dosis más elevadas de 12 ng/K/día de calcitriol (Figura 12). El número de episodios disminuyó a medida que descendió la dosis de calcitriol. La incidencia de hipercalcemia era de 1 episodio cada 12.1 meses-pacientes durante los 28 meses de tratamiento.

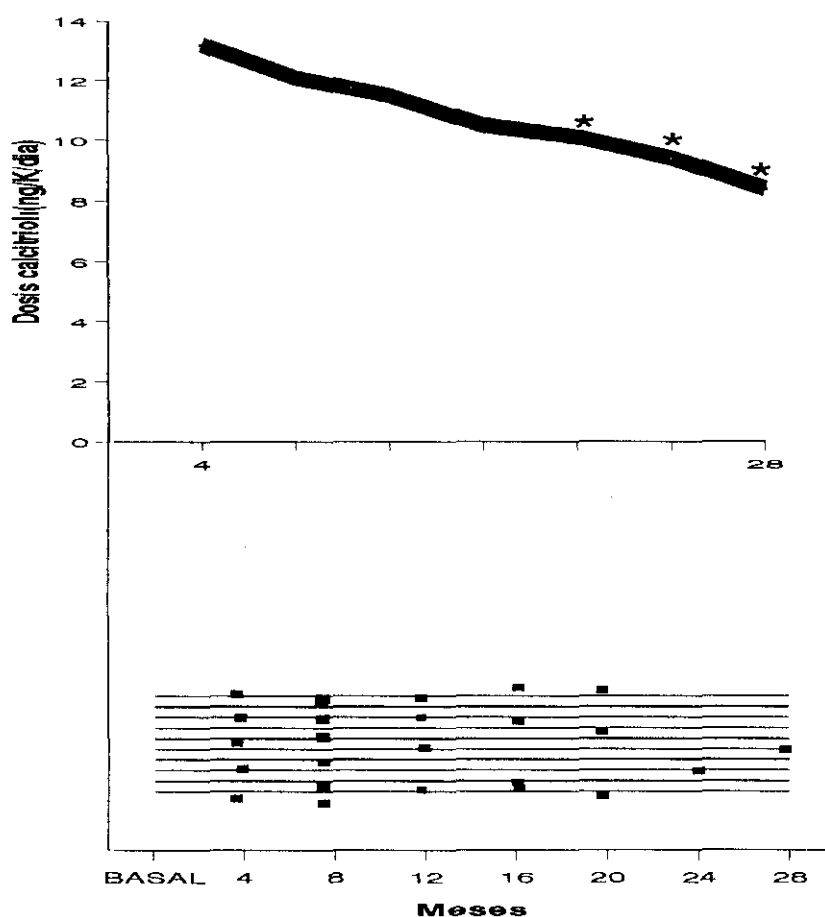


Figura 12. ■ Episodios de hipercalcemia para un  $\text{Ca}^{++} > 1.35$  en 10 niños con  $\text{FG} < 30$  y niveles de  $\text{PTHb} < 100$  pg/mL. \* $p < 0.05$  vs Basal



En los niños que iniciaron el tratamiento con niveles de PTHb > 100, solo se registraron 4 episodios de hipercalcemia a pesar de recibir dosis mayores de calcitriol (Figura 13). La incidencia de hipercalcemia fué de 1 episodio cada 42 meses-pacientes durante los 28 meses de tratamiento.

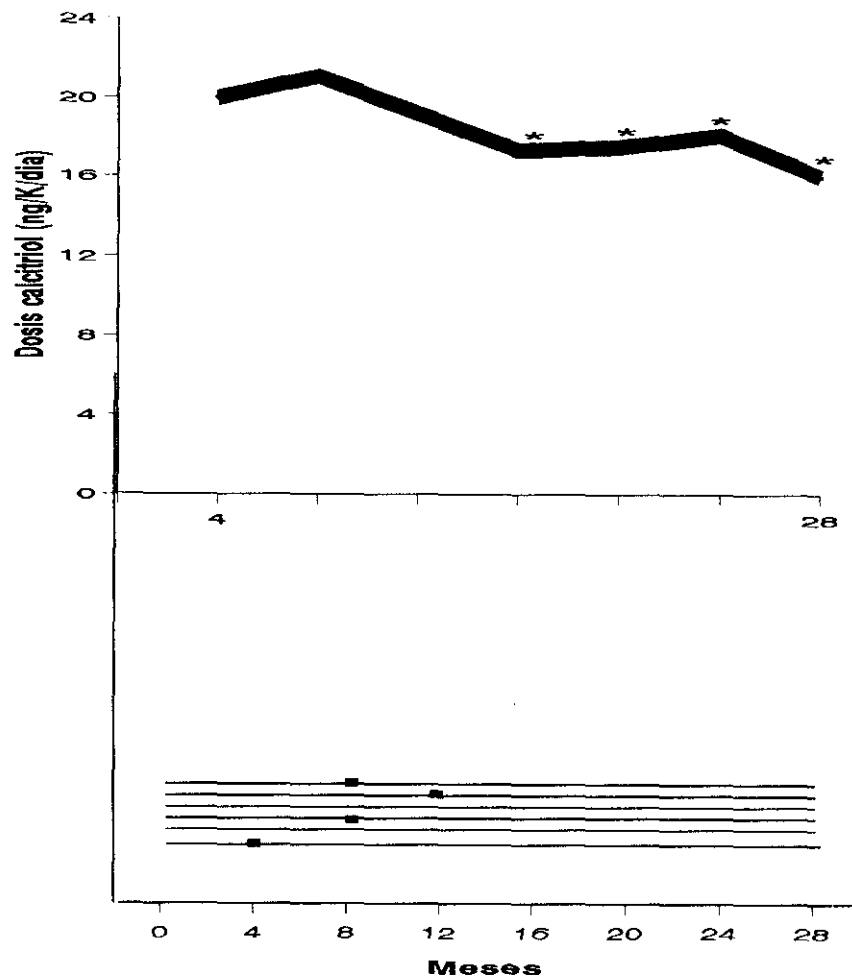


Figura 13. ■ Episodios de hipercalcemia para un  $Ca^{++} > 1.35$  en 6 niños con  $FG < 30$  y niveles de PTHb > 100pg/mL.

\* $p < 0.05$  vs Basal

Una reducción estadísticamente significativa en los niveles séricos de PTH ocurrió a los 4 meses del estudio en ambos grupos de pacientes. Después de 28 meses de tratamiento con calcitriol el descenso de la PTH fué semejante en los dos grupos estudiados (Figura 14).

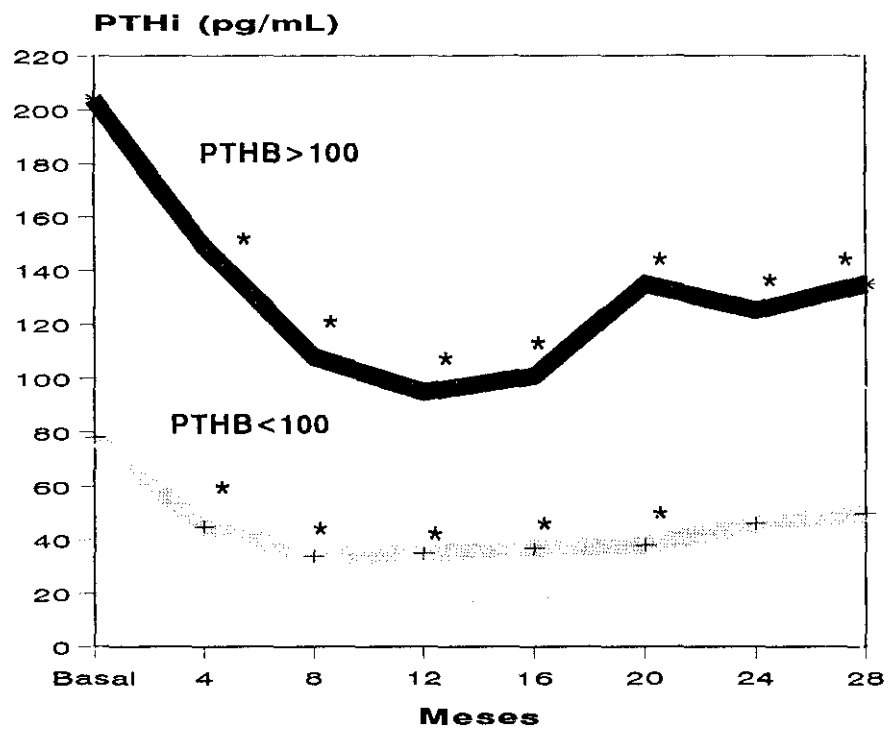


Figura 14. Evolución de la PTHi en niños con FG < 30 y niveles de PTHB > y < 100 pg/mL. \*p < 0.05 vs Basal

La concentración de PTHi se normalizó en casi todos los pacientes con  $PTHB < 100$ , mientras que se mantuvo por encima del rango normal en todos los niños con  $PTH > 100$  (Figura 15).

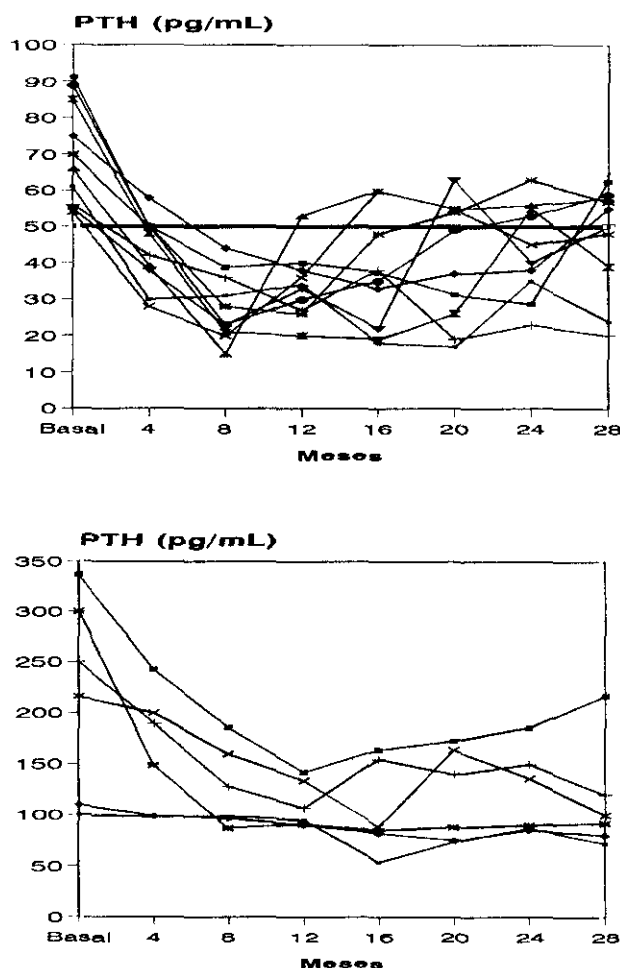


Figura 15. Evolución de los niveles de PTH en 10 niños con  $PTHB < 100$  (a) y en 6 niños con  $PTHB > 100$  (b) con  $FG < 30$ .

La concentración de fosfatasa alcalina aumentó significativamente a los 16 meses en los pacientes con  $PTHB < 100$  manteniéndose elevada hasta el final del tratamiento (Tabla VIII). En el grupo con  $PTHB > 100$ , los niveles de FA solamente aumentaron ligeramente (Tabla IX). Los niveles de  $25(OH)D_3$  prácticamente no cambiaron durante los 28 meses de tratamiento en ambos grupos de pacientes (Tabla VIII y IX).

Los niveles séricos de fósforo se mantuvieron dentro del rango normal a lo largo de todo el periodo de tratamiento en ambos grupos (Figura 16). Los pacientes con  $PTH < 100$  necesitaron dosis mayores de carbonato cálcico que el grupo con hiperparatiroidismo más severo (Figura 16).

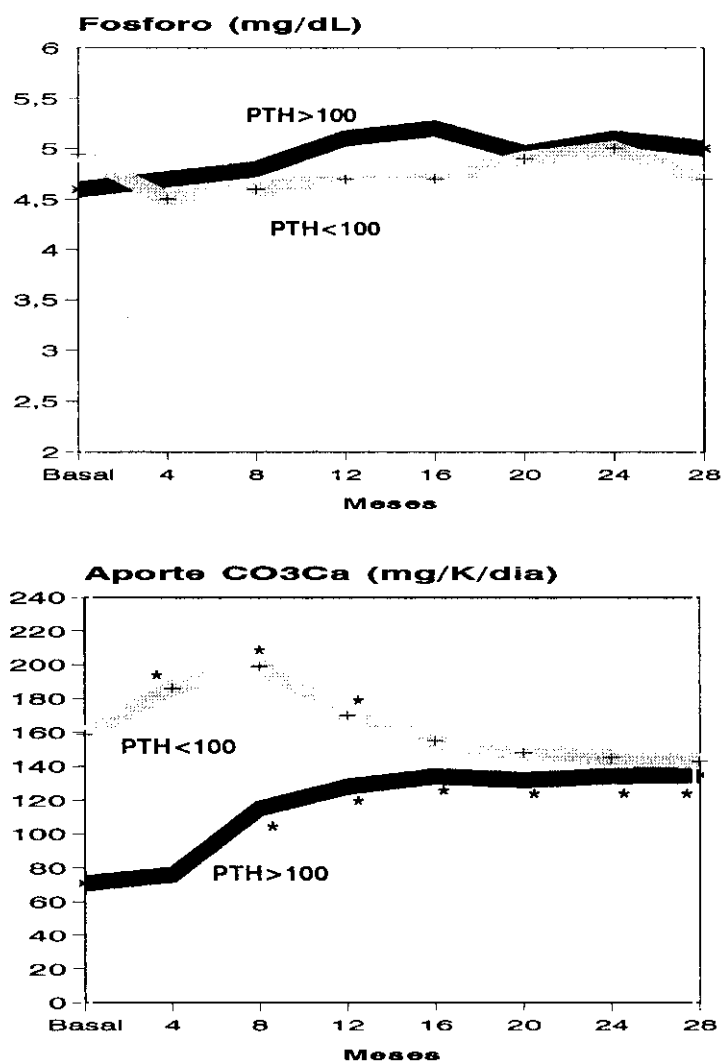


Figura 16. Evolución de los niveles de P y aporte de carbonato cálcico en niños con  $FG < 30$  y niveles de  $PTH > y < 100$  pg/mL. \*  $p < 0.05$  vs Basal

#### IV.2.2. Control de la función renal

En el grupo de niños con niveles basales de PTH < 100, la concentración de creatinina aumentó significativamente a los 16 meses de tratamiento mientras que el filtrado glomerular (FG) no disminuyó ( $p < 0.05$ ) hasta el segundo año de tratamiento respecto del periodo basal (Tabla VIII). En los niños con más hiperparatiroidismo (PTHB > 100), la concentración de creatinina aumentó y el FG disminuyó significativamente ( $p < 0.05$ ) a los 12 meses del estudio respecto del periodo basal (Tabla IX).

Durante el periodo de tratamiento con calcitriol, el inverso de la concentración de creatinina en el tiempo ( $1/Cr$ ) disminuyó significativamente ( $p < 0.05$ ) a los 16 meses respecto del periodo basal (Figura 17) en los niños con PTHB < 100 pg/mL.

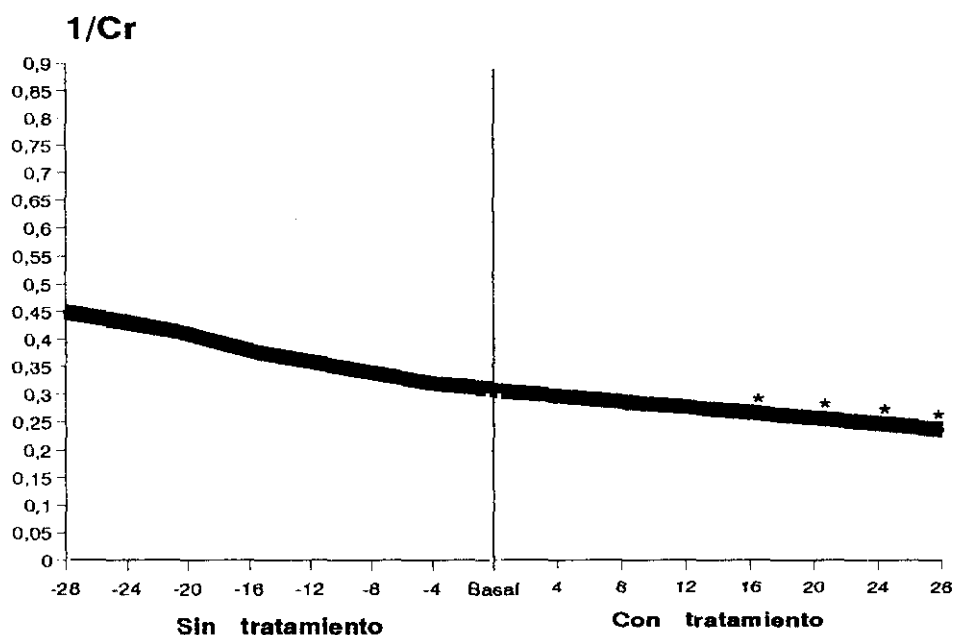


Figura 17. Ritmo de progresión antes y durante el tratamiento con calcitriol en niños con FG < 30 y niveles de PTHB < 100 pg/mL.

\* $p < 0.05$  vs Basal

En el grupo con mayor hiperparatiroidismo (PTHB > 100) el descenso de 1/Cr fué significativo en el primer año de tratamiento respecto del periodo basal (Figura 18)

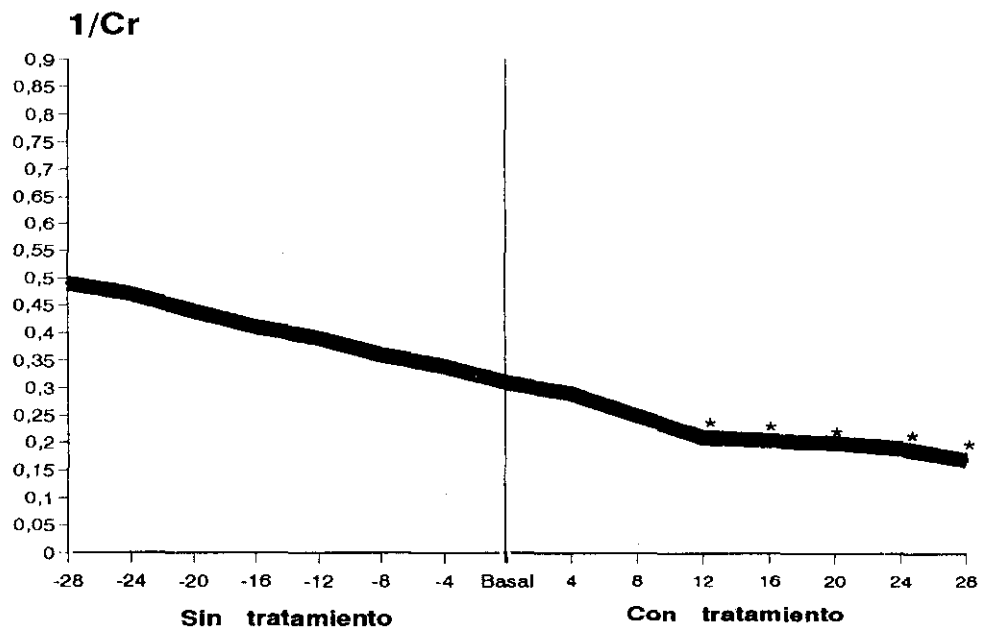


Figura 18. Ritmo de progresión de la función renal antes y durante el tratamiento con calcitriol en niños con  $FG < 30$  y niveles de PTHB > 100 pg/mL. \* $p < 0.05$  vs Basal.

En el grupo de niños con niveles basales de PTHB < 100, el descenso porcentual del 1/Cr ( $28\text{meses} - \text{basal} / \text{basal} \times 100$ ) durante el tratamiento con calcitriol ( $-33 \pm 10$ ) fué mayor significativamente ( $p < 0.01$ ) que el descenso ( $\text{Basal} - 28\text{meses} / \text{Basal} \times 100$ ) ocurrido en estos mismos niños 28 meses antes sin calcitriol ( $-21 \pm 7$ ).

Sin embargo, la tendencia de caída de la función renal ( $1/\text{Cr}$ ) en el tiempo no cambió antes y durante el tratamiento con calcitriol en el grupo con  $\text{PTHb} < 100$  (Tabla X).

	SIN CAMBIO en la caída de la tendencia lineal	CON CAMBIO en la caída de la tendencia (Reg. segmentada)	P
	SSR	SSR	
$\text{PTHb} < 100$	0.0032	0.0034	NS
$\text{PTHb} > 100$	0.0031	0.00087	$p < 0.01$

Tabla X.

En los niños con niveles basales de  $\text{PTHb} > 100$ , el descenso porcentual del  $1/\text{Cr}$  ( $28\text{meses-Basal/Basal}\times 100$ ) durante el tratamiento con calcitriol ( $-39 \pm 15$ ) fue semejante al descenso ( $\text{Basal}-28\text{meses/Basal}\times 100$ ) ocurrido en estos mismos niños 28 meses antes sin calcitriol ( $-43 \pm 10$ ). Sin embargo, la tendencia de caída de la función renal ( $1/\text{Cr}$ ) en el tiempo cambió a los 12 meses del tratamiento manteniéndose estable hasta el final del mismo (Tabla X).

### IV.3. EFECTO DEL $1\alpha$ -CALCIDOL ORAL EN NIÑOS CON IRC LEVE Y MODERADA

#### IV.3.1. Estudio del metabolismo fosfocálcico e hipercalcemia

Estudiamos un total de 15 pacientes con  $FG > 30$ , 7 con IRC leve ( $FG:50-75$ ) 8 con IRC moderada ( $FG:30-49$ ) durante 28 meses de tratamiento con  $1\alpha$ -calcidol y carbonato cálcico oral. Ambos grupos iniciaron el estudio (periodo basal) con una bioquímica similar, pero las dosis iniciales de carbonato cálcico fueron mayores en el grupo con menos filtrado ( $FG:30-49$ ) que el grupo con  $FG:50-75$  (\*  $p < 0.05$ ).

	FG:50-75	FG:30-49
Ca (mg/dL)	$9.8 \pm 0.7$	$9.7 \pm 0.5$
P (mg/dL)	$4.6 \pm 0.8$	$4.9 \pm 0.6$
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	$1.28 \pm 0.02$	$1.27 \pm 0.05$
PTH (pg/mL)	$56 \pm 18$	$65 \pm 17$
FA (UI/L)	$262 \pm 99$	$270 \pm 74$
Cr (mg/dL)	$1.28 \pm 0.2$	$1.44 \pm 0.1^{**}$
FG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	$56.0 \pm 3.8$	$39.0 \pm 5.1^{**}$
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/día)	$120 \pm 23$	$193 \pm 18^*$

Durante el periodo de tratamiento, el grupo de niños con  $FG:50-75$ , inició el tratamiento con  $6.7 \pm 2.9$  (5.3-10.3 ng/K/día) y la dosis media de  $1\alpha$ -calcidol durante los 24 meses era de  $7.7 \pm 2.6$  (3.0-12.8 ng/K/día) y los parametros bioquímicos expresados como  $X \pm DS$  se muestran en la Tabla XI.

Los pacientes con  $FG:30-49$  iniciaron el estudio con dosis más elevadas de  $1\alpha$ -calcidol  $10.6 \pm 3.2$  (4.6-16.5 ng/K/día); la dosis media durante los 24 meses de tratamiento era de  $9.9 \pm 4.9$  (3.2-17.3 ng/K/día) y la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico está expresada en la  $X \pm DS$  cada 4 meses durante los 24 meses que duró el estudio (Tabla XII).



	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses
Ca (mg/dL)	9.8±0.7	9.9±0.4	9.9±0.5	9.8± 0.6	9.6± 0.7	9.9±0.4	10.1±0.3
P (mg/dL)	4.6± 0.8	4.5± 0.5	4.7± 0.8	4.9± 0.5	4.9 ±0.4	4.7± 0.4	4.8± 0.5
Ca <sup>++</sup> (mmoL/L)	1.28±0.02	1.30±0.03	1.30±0.03	1.31±0.02	1.28±0.05	1.29±0.05	1.30±0.04
PTH (pg/mL)	56±18	42±17*	37±19*	39±10*	48±13	42±12*	38±10*
25(OH)D (ng/mL)	51±21	45±23	43±10	35±19	49±15	45±12	44±11
FA (UI/L)	262±125	251±86	260±85	315±75*	345±80*	325±81	331±90
Cr (mg/dL)	1.28±0.1	1.30±0.1	1.31±0.2	1.32±0.2	1.33±0.2	1.33±0.3	1.34±0.3
FG (mL/min)	56±3.8	55± 4.5	54±4.1	53±5.4	52±4.50	52±5.1	52±4.5
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	120±23	130±21	131±35	125±38	138±39	134±36	105±35
1 $\alpha$ calcidiol(ng/K/dia)		6.7±2.9	7.5±2.2	8.1±2.3	7.5±2.7	7.4±2.6	6.5±2.4

**Tabla XI.** Media  $\pm$  desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con FG:50-75 tratados con 1 $\alpha$ -calcidiol durante 24 meses.

\*p<0.05 vs Basal.

	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses
Ca (mg/dL)	9.7±0.5	9.8±0.5	10.0±0.6	9.9± 0.6	9.9± 0.6	9.8± 0.5	9.9± 0.6
P (mg/dL)	4.9± 0.6	4.7± 0.7	4.9± 0.5	4.7± 0.5	4.8 ±0.6	4.9± 0.5	5.0± 0.3
Ca <sup>++</sup> (mmoL/L)	1.27±0.05	1.32±0.05*	1.31±0.04*	1.29±0.04	1.29±0.04	1.29±0.03	1.28±0.04
PTH (pg/mL)	65±17	36±18**	32±19*	39±15*	34±16**	35±18**	42±15*
25(OH)D (ng/mL)	45±16	53±10	51±20	55±21	53±17	49±21	43±18
FA (UI/L)	270±74	265±80	250±65	259±99	284±114	375±120*	450±93*
Cr (mg/dL)	1.44±0.1	1.47± 0.1	1.50± 0.2	1.51± 0.2	1.51± 0.3	1.52± 0.1	1.53±0.2
FG (mL/min)	39±5.1	38± 5.0	36±4.9	35±4.5	35±4.8	34±5.9	33±5.6
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	193±18	198±19	200±20	205±21	225±19	258±20*	270±17*
1 $\alpha$ calcidiol(ng/K/dia)		10.6±3.2	9.5±3.5	7.9±3.2*	8.2±3.2*	8.7±3.4*	9.0±3.6

**Tabla XII.** Media  $\pm$  desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con FG:30-49 tratados con 1 $\alpha$ -calcidiol durante 24 meses.

\*\* p<0.01 y \*p<0.05 vs Basal.

Los niveles séricos de calcio total a lo largo del tratamiento eran semejantes en ambos grupos de pacientes, y se mantuvieron entre 9.5 y 10.5 mg/dL durante el estudio (Figura 19).

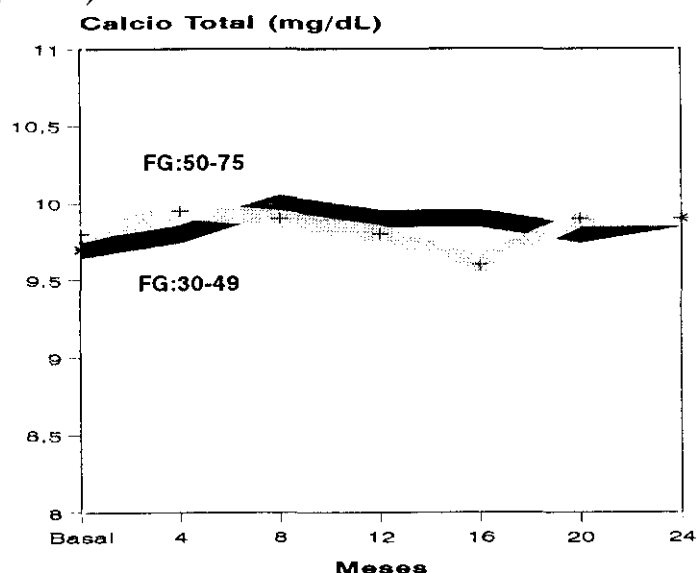


Figura 19. Evolución del Ca T en niños con FG>30.

La concentración de calcio iónico se incrementó a los 4 y 8 meses del tratamiento en el grupo con FG:30-49, mientras que pequeñas fluctuaciones ocurrieron en los niños con más FG (50-75). En ambos grupos, la concentración media de este catión se mantuvo dentro del rango normal (Figura 20).

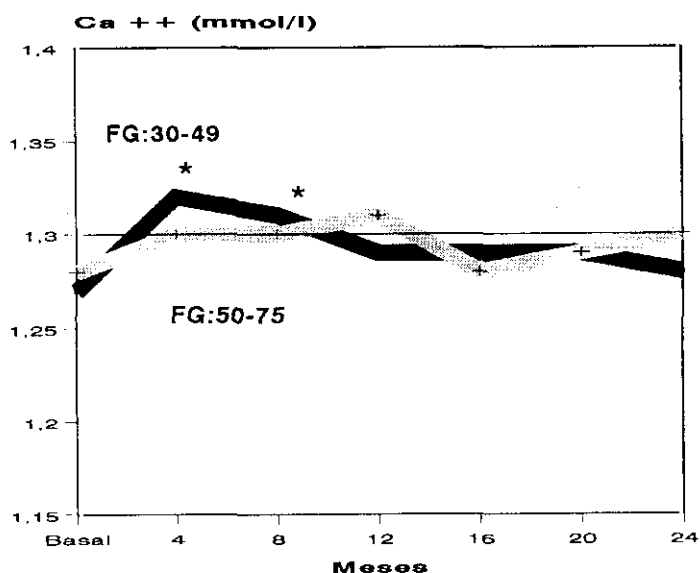


Figura 20. Evolución de los niveles de Calcio iónico en niños con FG>30.\*  $p < 0.05$  vs Basal

Se registraron más crisis hipercalcémicas cuando se consideró un calcio iónico  $>1.35$  mmol/L que para un calcio total  $>11$  mg/dL. Estos episodios según el  $\text{Ca}^{++} >1.35$  se produjeron en los primeros 12 meses del tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol en los dos grupos de pacientes estudiados. En el grupo con FG:30-49, se desarrollaron 4 crisis de hipercalcemia asociadas a una dosis mayor de 9 ng/K/día de  $1\alpha$ -calcidiol (Figura 21). La incidencia era de 1 episodio cada 48 meses-pacientes durante los 24 meses de tratamiento.

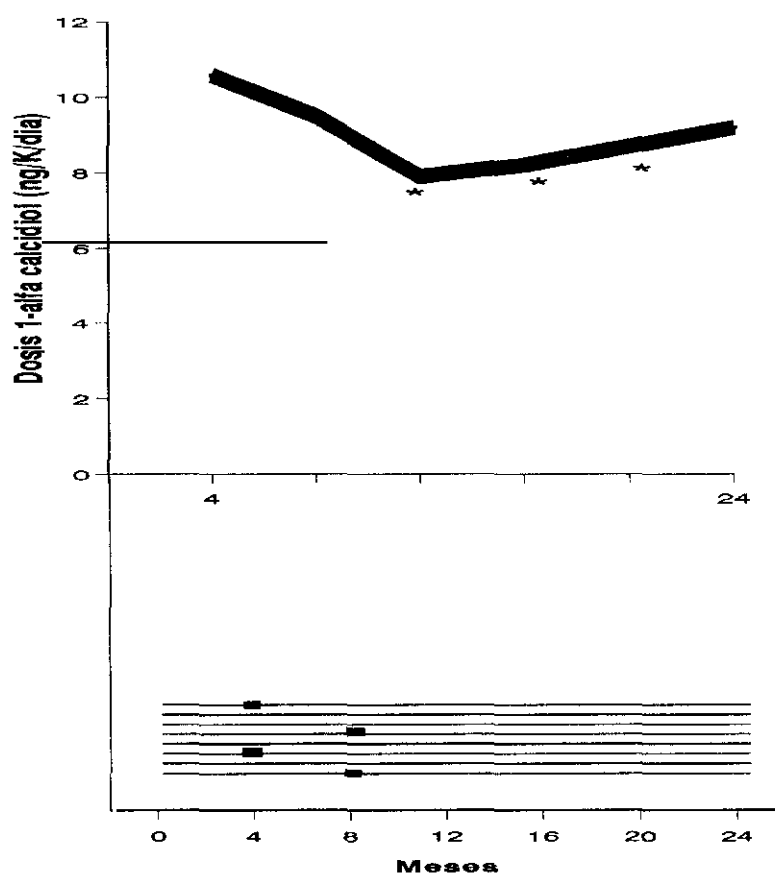


Figura 21. ■ Episodios de hipercalcemia para un  $\text{Ca}^{++} >1.35$  en 8 niños con FG:30-49 tratados con  $1\alpha$ -calcidiol. \* $p < 0.05$  vs Basal

En los niños con FG:50-75, solo se produjeron 2 episodios de hipercalcemia que también estaban asociados a una dosis mayor de  $1\alpha$ -calcidiol (Figura 22).

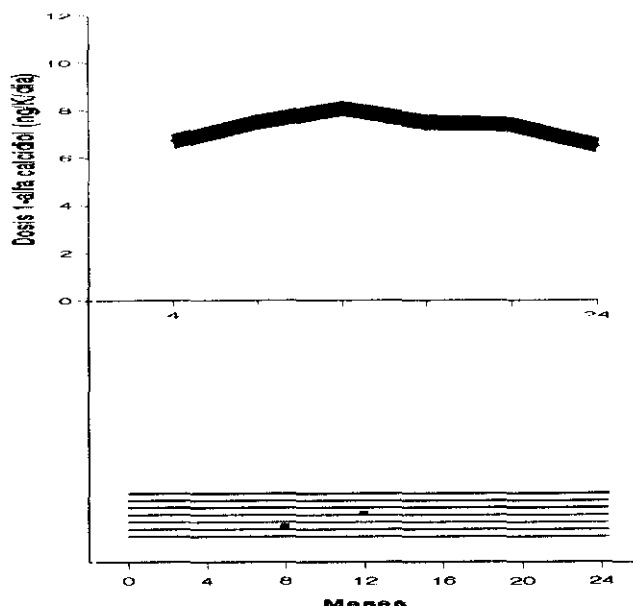


Figura 22. ■ Episodios de hipercalcemia para un  $Ca^{++} > 1.35$  en 7 niños con FG:50-75.

Una reducción en los niveles séricos de PTH ocurrió a los 4 meses del estudio (Figura 23). Después de 24 meses de tratamiento, el descenso de la PTH fue algo mayor en el grupo con FG:30-49 que en aquellos con FG:50-75.

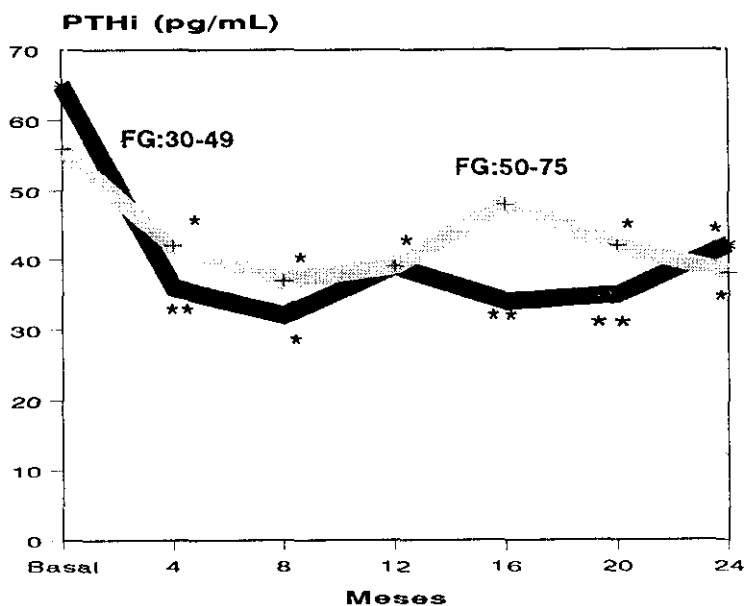


Figura 23. Evolución de los niveles de PTHi en niños con  $FG > 30$ . \*\*  $p < 0.01$  y \*  $p < 0.05$  vs Basal

El grupo con FG:30-49 iniciaron el tratamiento con niveles algo más elevados de PTH, 7 pacientes con una PTHB > 50 pg/mL y 1 con PTHB < 50 que los niños con mayor filtrado (FG:50-75), 5 con PTHB > 50 y 2 con niveles de PTHB < 50 pg/mL (Figura 24).

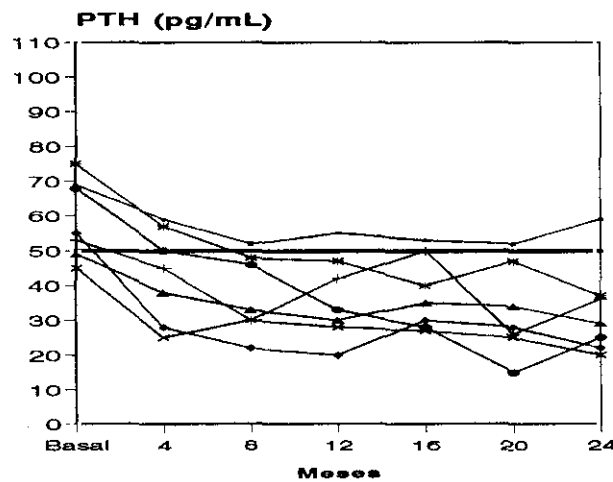
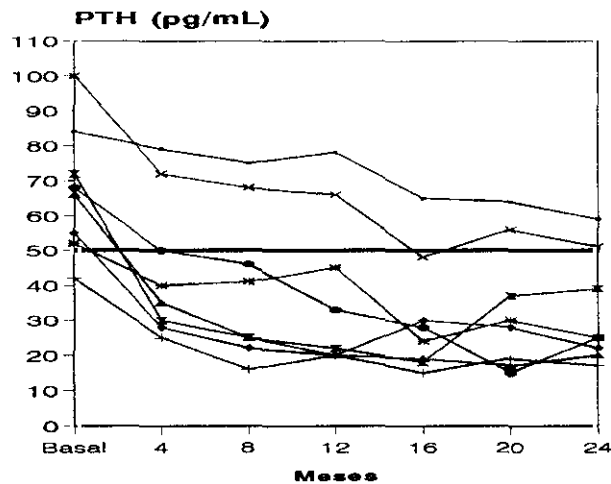


Figura 24. Evolución de la PTH en 8 niños con FG:30-49 (a) y en 7 niños con FG:50-75 (b) tratados con 1-calcidol.

La concentración de fosfatasa alcalina aumentó progresivamente a lo largo del tratamiento, siendo mayor ( $p < 0.05$ ) en el grupo con FG:30-49. Los niveles de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  prácticamente no cambiaron durante los 2 años del estudio en ambos grupos (Tabla XI y XII).

Los niveles séricos de fósforo se mantuvieron dentro del rango normal a lo largo de todo el periodo de tratamiento en ambos grupos (Figura 25). Los pacientes con FG:30-49 necesitaron más aporte de carbonato cálcico  $228 \pm 100$  (75-461 mg/K/día), que aquellos con FG:50-75,  $124 \pm 49$  (44-207 mg/K/día). Sin embargo, aunque el grupo con FG:30-49 necesitó aumentar la dosis de carbonato cálcico a los 20 meses del estudio, la concentración sérica de fósforo no era diferente de los valores basales en ambos grupos al final del tratamiento (Figura 25).

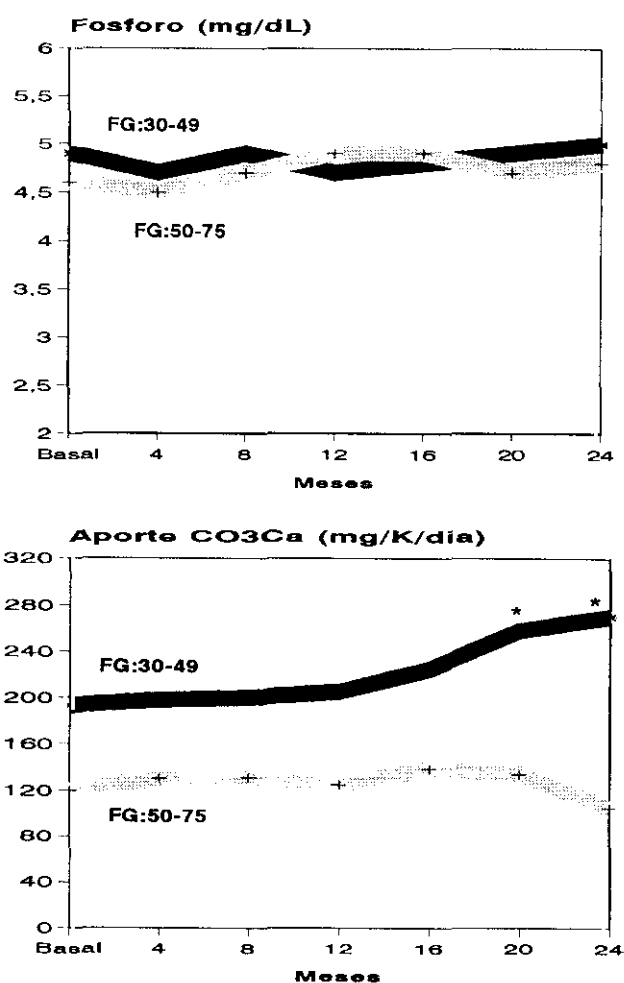


Figura 25. Evolución de los niveles de P y las dosis de carbonato cálcico en niños con FG>30. \* $p < 0.05$  vs Basal

#### IV.3.2. Control de la función renal

La concentración de creatinina y los niveles del filtrado glomerular prácticamente no cambiaron durante los 24 meses de tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol en los dos grupos estudiados (Tabla XI y XII).

Durante el periodo de tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol, el inverso de la concentración de creatinina en el tiempo ( $1/Cr$ ) se mantuvo a lo largo del tratamiento en los niños con FG:30-49 (Figura 26).

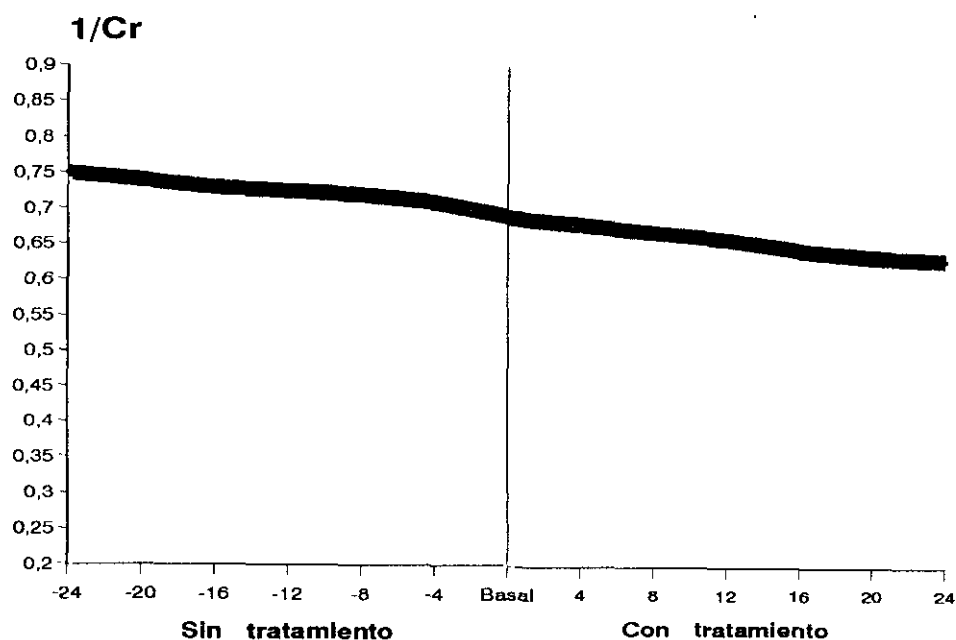


Figura 26. Ritmo de progresión de la función renal antes y durante el tratamiento con 1-calcidiol en niños con FG:30-49.

En el grupo con FG:50-75, el inverso de la concentración de creatinina en el tiempo prácticamente no se modificó respecto del periodo basal (figura 27).

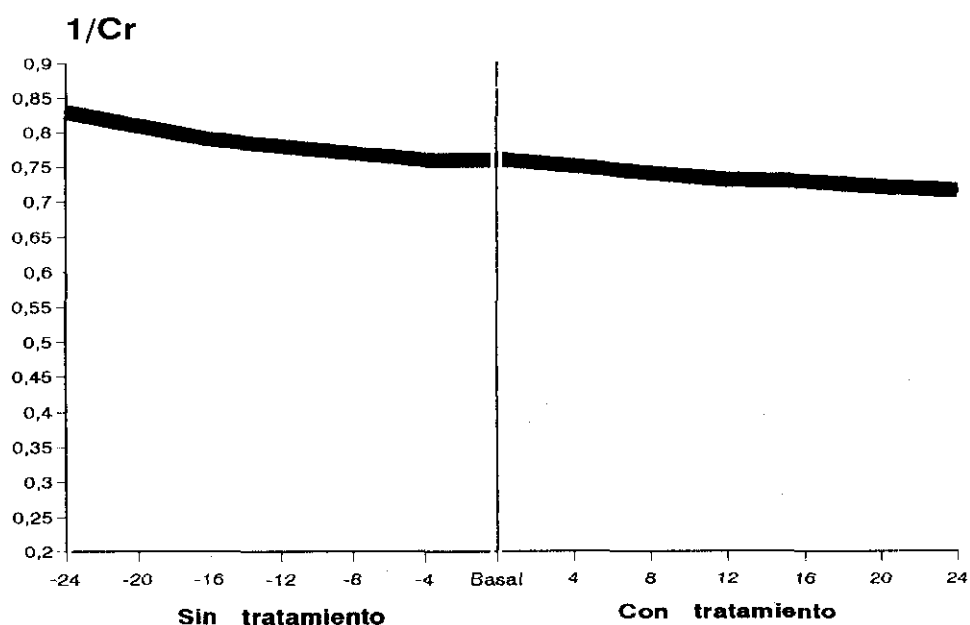


Figura 27. Ritmo de progresión de la función renal antes y durante el tratamiento con 1-calcidol en niños con FG:50-75.

En ambos grupos de estudio, la tendencia de caída de la función renal (1/Cr) antes y durante el tratamiento no cambió en ambos grupos de niños.

Analizado el descenso porcentual ( $24\text{meses-basal}/\text{basal} \times 100$ ) del 1/Cr durante el tratamiento en los niños con FG:30-49 ( $-15 \pm 8$ ) y en aquellos con FG:50-75 ( $-11 \pm 4$ ), no mostró diferencia estadística con el descenso ( $\text{basal-24 meses}/\text{basal} \times 100$ ) ocurrido en estos mismos niños 24 meses antes sin 1 $\alpha$ -calcidol,  $-10 \pm 9$  y  $-8 \pm 6$  respectivamente.



#### IV.4. EFECTO DEL 1- $\alpha$ CALCIDOL ORAL EN NIÑOS CON IRC AVANZADA

Se estudiaron 14 pacientes con IRC avanzada, los cuales iniciaron el estudio con un filtrado glomerular menor de 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

En la Tabla XIII se muestra la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico a lo largo del tratamiento con 1 $\alpha$ -calcidol expresada en la media  $\pm$  desviación estandar.

	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses
Ca (mg/dL)	9.8 $\pm$ 0.3	10.3 $\pm$ 0.5*	10.0 $\pm$ 0.7	10.0 $\pm$ 0.6	10.0 $\pm$ 0.3	10.1 $\pm$ 0.5	10.1 $\pm$ 0.3
P (mg/dL)	4.5 $\pm$ 0.9	4.4 $\pm$ 0.9	4.4 $\pm$ 0.9	4.6 $\pm$ 0.6	4.2 $\pm$ 0.8	4.9 $\pm$ 0.5*	4.6 $\pm$ 0.8
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	1.27 $\pm$ 0.0	1.31 $\pm$ 0.05*	1.28 $\pm$ 0.04*	1.27 $\pm$ 0.05	1.30 $\pm$ 0.03*	1.26 $\pm$ 0.03	1.28 $\pm$ 0.02
PTH (pg/mL)	170 $\pm$ 97	99 $\pm$ 84*	133 $\pm$ 104	85 $\pm$ 47**	46 $\pm$ 28**	58 $\pm$ 27**	55 $\pm$ 25**
25(OH)D (ng/mL)	50 $\pm$ 15	56 $\pm$ 20	51 $\pm$ 18	52 $\pm$ 20	52 $\pm$ 15	50 $\pm$ 23	53 $\pm$ 21
FA (UI/L)	677 $\pm$ 300	675 $\pm$ 284	545 $\pm$ 229	600 $\pm$ 231	563 $\pm$ 197	728 $\pm$ 374	1025 $\pm$ 698*
Cr (mg/dL)	2.2 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.9	2.6 $\pm$ 0.9*	2.9 $\pm$ 0.9*	2.9 $\pm$ 0.9*	3.1 $\pm$ 1.2*	3.7 $\pm$ 1.5*
FG (mL/min/1.73)	17.8 $\pm$ 4.7	18.4 $\pm$ 5.1	18.0 $\pm$ 5.9	16.9 $\pm$ 6.7	16.0 $\pm$ 5.8	15.5 $\pm$ 6.2	15.0 $\pm$ 7.6
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	148 $\pm$ 79	152 $\pm$ 61	179 $\pm$ 86	191 $\pm$ 90*	229 $\pm$ 95*	219 $\pm$ 101*	187 $\pm$ 55
1 $\alpha$ calcidol (ng/K/dia)		20.2 $\pm$ 13.4	19.4 $\pm$ 16.2	17.8 $\pm$ 13.1	17.7 $\pm$ 13.5	17.2 $\pm$ 11.9	13.7 $\pm$ 5.6*

Tabla XIII. Media  $\pm$  desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con IRC avanzada (FG<30) tratados con 1 $\alpha$ -calcidol durante 24 meses.

\*\* p<0.01 y \*p<0.05 vs Basal.

Dada la gran variabilidad observada en los niveles basales de PTHi, se decidió estudiar este grupo según la severidad del hiperparatiroidismo; PTHB < 100 y > 100 pg/mL. El grupo total de pacientes se dividió en 8 niños con PTHB < 100pg/mL y en 6 con PTHB > 100pg/mL.

#### IV.4.1. Estudio del metabolismo fosfocálcico e hipercalcemia

Ambos grupos presentaban un grado semejante de insuficiencia renal. Sin embargo, los pacientes con hiperparatiroidismo más severo iniciaron el estudio con niveles más elevados de fosfatasa alcalina (\*\*  $p < 0.01$ ) respecto del grupo con menos hiperparatiroidismo.

	PTHB < 100pg/mL	PTHB > 100pg/mL
Ca (mg/dL)	9.8 ± 0.4	9.7 ± 0.3
P (mg/dL)	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.9
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	1.28 ± 0.03	1.26 ± 0.02
PTH (pg/mL)	69 ± 20	224 ± 83**
FA (UI/L)	446 ± 160	727 ± 195**
Cr (mg/dL)	2.2 ± 0.6	2.3 ± 0.9
FG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	19.5 ± 3.6	16.5 ± 4.5
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/día)	174 ± 61	134 ± 50

Durante el periodo de tratamiento, los pacientes con PTHB < 100 iniciaron el estudio con 10.0 ± 2.9 (5.5-13.9 ng/K/día) de 1 $\alpha$ -calcitriol y la dosis media durante los 24 meses de tratamiento fué de 12.5 ± 4.6 (3.5-19.3 ng/K/día). La respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico está expresada en la X ± DS cada 4 meses durante los 24 meses que duró el estudio (Tabla XIV).

En el grupo de pacientes con PTHB > 100, el tratamiento se inició con dosis más elevadas ( $p < 0.05$ ) de 1 $\alpha$ -calcitriol, 22.4 ± 5.9 (9.3-39.5 ng/K/día) que el grupo con PTHB < 100 y la dosis media durante todo el tiempo de tratamiento fué de 20.2 ± 13.5 (6.5-41 ng/K/día). En la tabla XV se muestra la respuesta bioquímica al tratamiento (X ± DS) de este grupo de estudio.

	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses
Ca (mg/dL)	9.8±0.5	10.0±0.5	10.1±0.3	10.1±0.4	10.0±0.4	10.2±0.4	10.3±0.4
P (mg/dL)	4.5±0.4	4.6±0.4	4.5±0.8	4.7±0.7	4.8±0.4	4.8±0.4	4.5±0.6
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	1.28±0.03	1.30±0.03	1.32±0.03*	1.31±0.03	1.29±0.03	1.29±0.03	1.29±0.03
PTH (pg/mL)	69±20	48±19*	39±12*	29±14*	38±16*	33±15*	40±18*
25(OH)D (ng/mL)	50±15	56±20	51±18	52±20	52±15	50±23	53±21
FA (UI/L)	446±120	433±125	405±113	415±100	412±100	400±121	430±100
Cr (mg/dL)	2.24±0.9	2.35±0.9	2.40±0.9	2.50±0.9	3.20±0.9*	3.51±1.1*	3.90±1.0*
FG (mL/min)	19.0±3.6	18.5±3.8	18.1±3.8	17.0±3.5	16.2±3.5	15.0±2.5*	14.0±3.7*
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	174±80	162±50	190±55	205±60	228±65*	254±66*	210±60
1 $\alpha$ calcidol (ng/K/dia)		10.0±2.9	10.9±2.0	10.5±2.0	9.5±3.5	9.1±3.4	9.2±3.5

Tabla XIV. Media  $\pm$  desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con IRC avanzada y niveles de PTHB<100 pg/mL tratados con 1 $\alpha$ -caldicol durante 24 meses. \*p<0.05 vs Basal.

	BASAL	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses
Ca (mg/dL)	9.7±0.3	9.9±0.6	9.9±0.7	10.0±0.4	9.9±0.2	10.0±0.1	10.1±0.4
P (mg/dL)	4.6±0.9	4.8±0.9	4.7±0.7	4.7±0.8	4.5±0.3	5.1±0.1	5.0±0.2
Ca <sup>++</sup> (mmol/L)	1.27±0.03	1.28±0.03	1.27±0.04	1.27±0.03	1.28±0.02	1.29±0.02	1.29±0.02
PTH (pg/mL)	224±65	140±69*	139±62*	111±54*	95±36*	80±28**	69±30**
25(OH)D (ng/mL)	46±19	50±20	52±20	48±20	46±19	47±21	50±21
FA (UI/L)	657±220	661±225	630±213	649±205	539±199	603±200	664±201
Cr (mg/dL)	2.30±0.5	2.50±0.5	2.85±0.5*	3.10±0.3*	3.30±0.3*	3.50±0.2*	3.70±0.2*
FG (mL/min/1.73)	16.0±5.5	14.0±5.8	12.0±5.8	11.2±5.2*	11±5.4*	10.5±5.5*	10.0±5.5*
CO <sub>3</sub> Ca (mg/K/dia)	134±50	154±51	161±60	203±72*	210±71*	195±71	193±70
1 $\alpha$ calcidol (ng/K/dia)		22.4±5.9	21.2±6.0	20.4±5.9	19.9±5.5	17.6±4.2	14.1±4.2*

Tabla XV. Media  $\pm$  desviación estandar de la respuesta bioquímica del metabolismo fosfocálcico en niños con IRC avanzada y niveles de PTHB>100 pg/mL tratados con 1 $\alpha$ -caldicol durante 24 meses. \*\* p<0.01 y \*p<0.05 vs Basal.

Los niveles séricos de calcio total a lo largo del tratamiento eran regularmente más elevados en los pacientes con  $PTHb < 100$  que en aquellos con  $PTHb > 100$  aunque esta diferencia no mostró significación estadística (Figura 28).

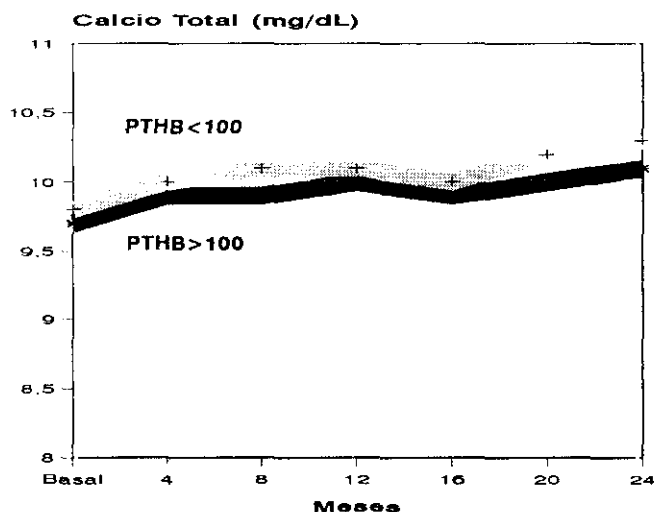


Figura 28. Evolución de los niveles de Ca Total en niños con  $FG < 30$  según los niveles de  $PTHb > y < 100$  pg/mL.

La concentración de calcio iónico se incrementó significativamente a los 8 meses de tratamiento respecto de la concentración basal en el grupo con  $PTHb < 100$ , mientras que solo aumento ligeramente en los niños con  $PTHb > 100$  (Figura 29).

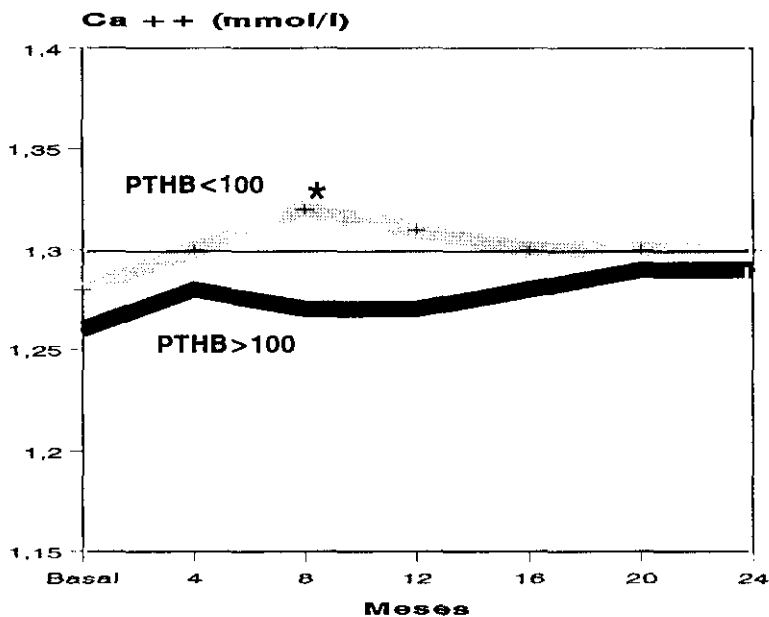


Figura 29. Evolución de los niveles de Ca Iónico en niños con  $FG < 30$  según los niveles de  $PTHb < y > 100$  pg/mL\*  $p < 0.05$  vs Basal

Se registraron más crisis hipercalcémicas cuando se consideró un calcio iónico  $>1.35$  mmol/L (14 en el grupo con PTHB  $<100$  y 5 en el grupo con PTHB  $>100$ ) que para un calcio total mayor de 11 mg/dL (6 en el grupo PTHB  $<100$  y 2 en el de PTHB  $>100$ ). Además la incidencia según el  $\text{Ca}^{++} >1.35$  era más elevada en los pacientes con PTHB  $<100$  que en aquellos con niveles de PTHB  $>100$ .

En el grupo con PTHB  $<100$ , se produjeron 10 episodios según un  $\text{Ca}^{++} >1.35$  durante los primeros 12 meses del tratamiento, y 9 de estos estaban asociados a dosis más elevadas de  $1\alpha$ -calcidiol (Figura 30). El número de episodios disminuyó a 4 a medida que descendió la dosis de  $1\alpha$ -calcidiol. La incidencia de hipercalcemia fué de 1 episodio cada 13.7 meses-pacientes durante los 24 meses.

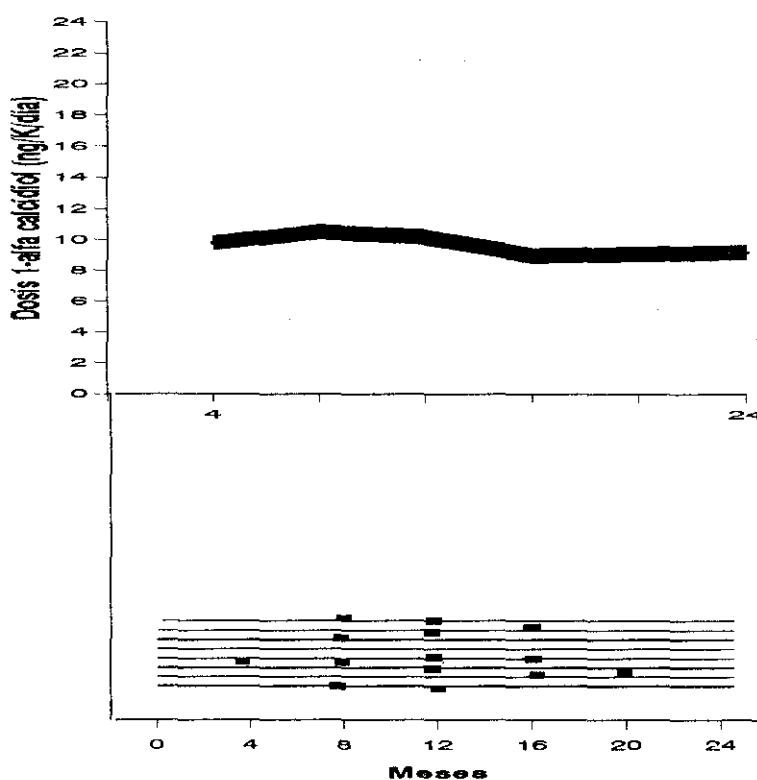


Figura 30 ■ Episodios de hipercalcemia para un  $\text{Ca}^{++} >1.35$  en 8 niños con IRC avanzada y niveles de PTHB  $<100$  tratados con  $1\alpha$ -calcidiol.

En los niños que iniciaron el tratamiento con niveles de PTHB > 100, solo se registraron 5 episodios de hipercalcemia aunque recibieron dosis mayores de  $1\alpha$ -calcidiol. La incidencia fué de 1 episodio cada 29.9 meses-pacientes durante los 24 meses de tratamiento (Figura 31).

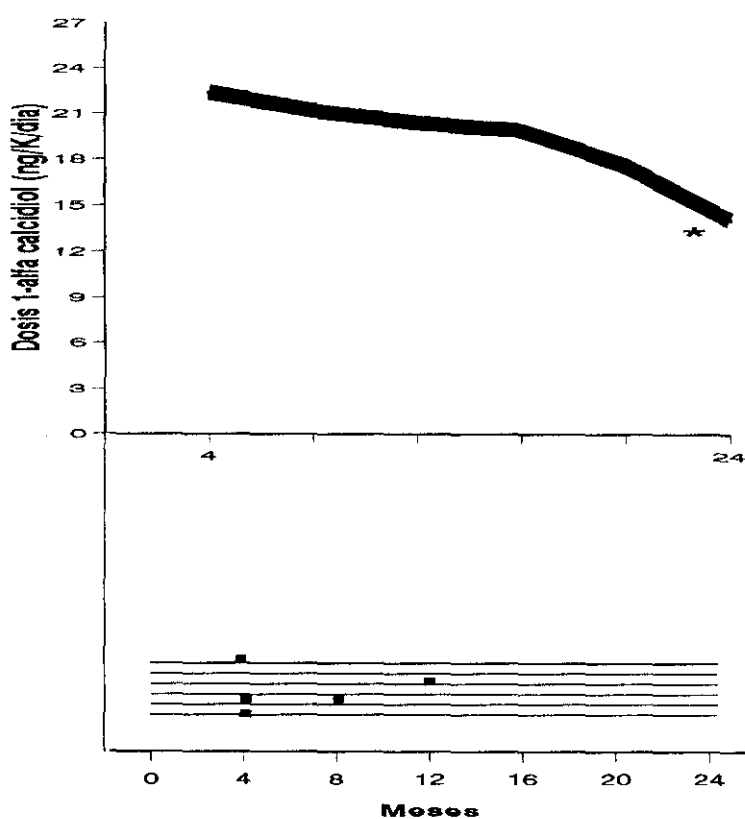


Figura 31 ■ Episodios de hipercalcemia para un  $Ca^{++} > 1.35$  en 6 niños con IRC avanzada y niveles de PTHB > 100pg/mL tratados con 1-calcidiol. \*  $p < 0.05$  vs Basal.

Una reducción estadísticamente significativa en los niveles séricos de PTH ocurrió a los 4 meses del estudio en ambos grupos de pacientes. Después de 24 meses de tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol, el descenso de la PTH fué significativamente mayor en el grupo con hiperparatiroidismo más severo que en los pacientes con  $PTHB < 100$  (Figura 32).

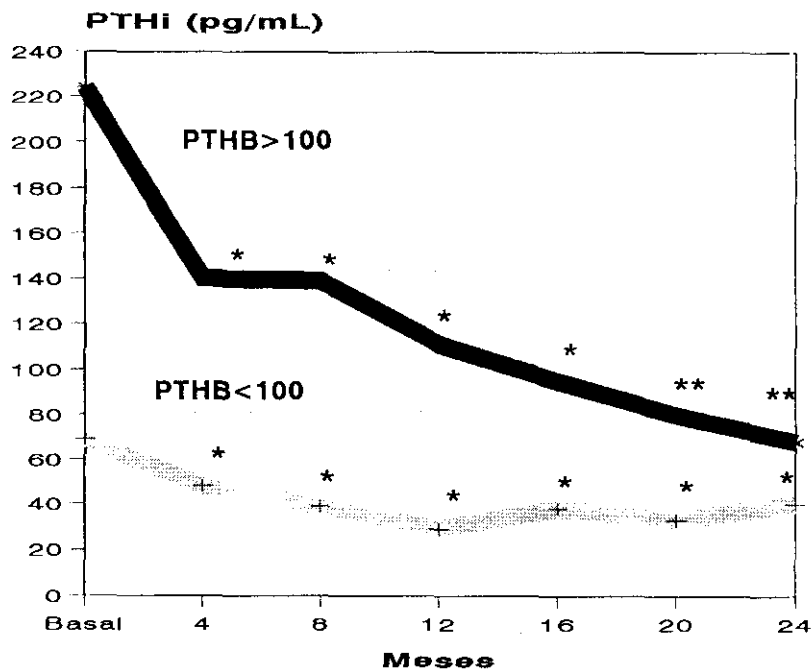


Figura 32. Evolución de los niveles de PTHi en niños con  $FG < 30$  según los niveles de  $PTHB > y < 100$  pg/mL tratados durante 24 meses con  $1\alpha$ -calcidiol. \*\*  $p < 0.01$  y \*  $p < 0.05$  vs Basal

La concentración de PTHi era normalizada en 7 de los 8 pacientes con PTHB < 100, mientras que disminuyó por encima del rango normal en todos los pacientes con PTHB > 100 (Figura 33).

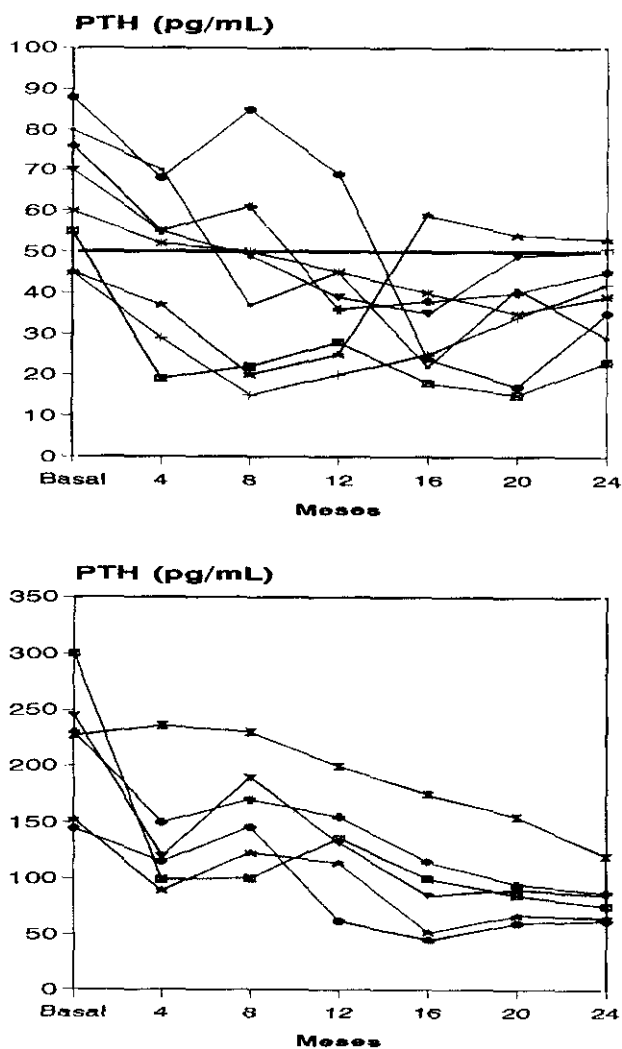


Figura 33. Evolución de los niveles de PTHi en 8 niños con PTHB < 100 (a) y en 6 con PTHB > 100 (b) con IRC avanzada tratados con 1-calcidol.

La concentración de fosfatasa alcalina y los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> prácticamente no se modificaron durante los 24 meses que duró el tratamiento (Tabla XIV y XV).



Los niveles séricos de fósforo se mantuvieron dentro del rango normal a lo largo de todo el periodo de tratamiento y el aporte de carbonato cálcico aumentó progresivamente en ambos grupos de pacientes (Figura 34). Los pacientes con  $PTH < 100$  necesitaron dosis algo mayores de carbonato cálcico (la dosis media durante los 24 meses fué de  $200 \pm 82$  (66-428 mg/K/día) que el grupo con hiperparatiroidismo más severo,  $175.1 \pm 85$  (54-421 mg/K/día).

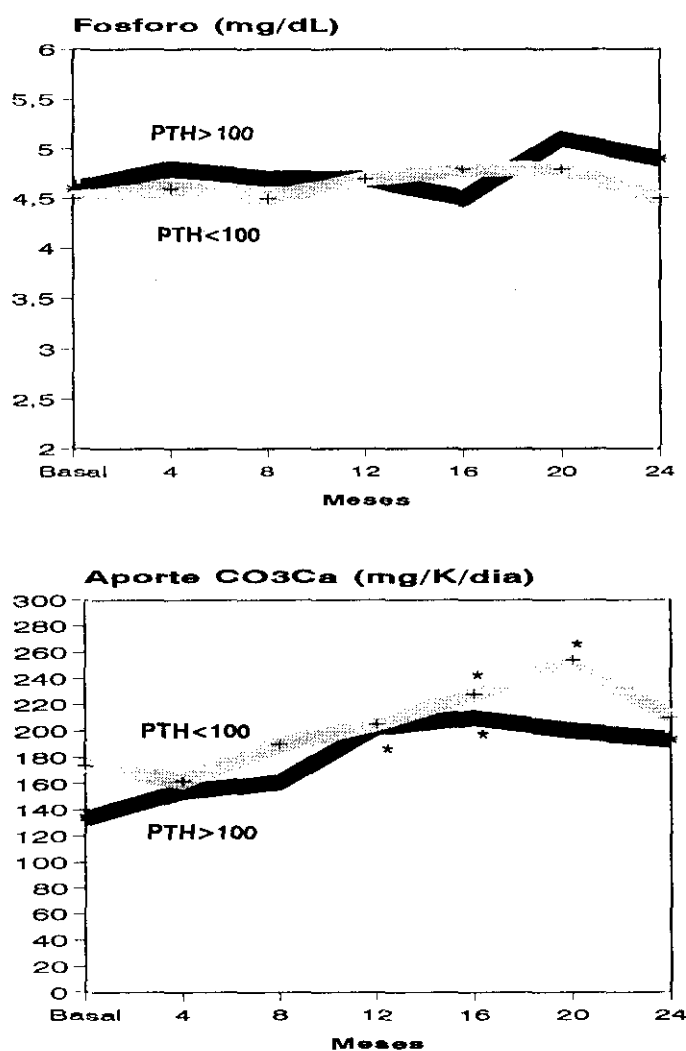


Figura 34. Evolución de los niveles de fósforo y las dosis de carbonato cálcico en niños con  $FG < 30$  según los niveles de  $PTH < > 100$  pg/mL. \*  $p < 0.05$  vs Basal

#### IV.4.2. Control de la función renal

Los niveles medios de creatinina aumentaron significativamente ( $p < 0.05$ ) a los 16 meses del estudio, mientras que el filtrado glomerular (FG) no disminuyó hasta los 20 meses respecto del periodo basal en el grupo con  $PTHB < 100$  (Tabla XIV). En los niños con mayor hiperparatiroidismo ( $PTHB > 100$ ), la concentración de creatinina aumentó y el filtrado glomerular descendió significativamente ( $p < 0.05$ ) a los 8 meses del tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol (Tabla XV).

Durante el periodo de tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol, el inverso de la concentración de creatinina en el tiempo ( $1/Cr$ ) disminuyó significativamente ( $p < 0.05$ ) a los 16 meses respecto del periodo basal en los niños con  $PTHB < 100$  (Figura 35).

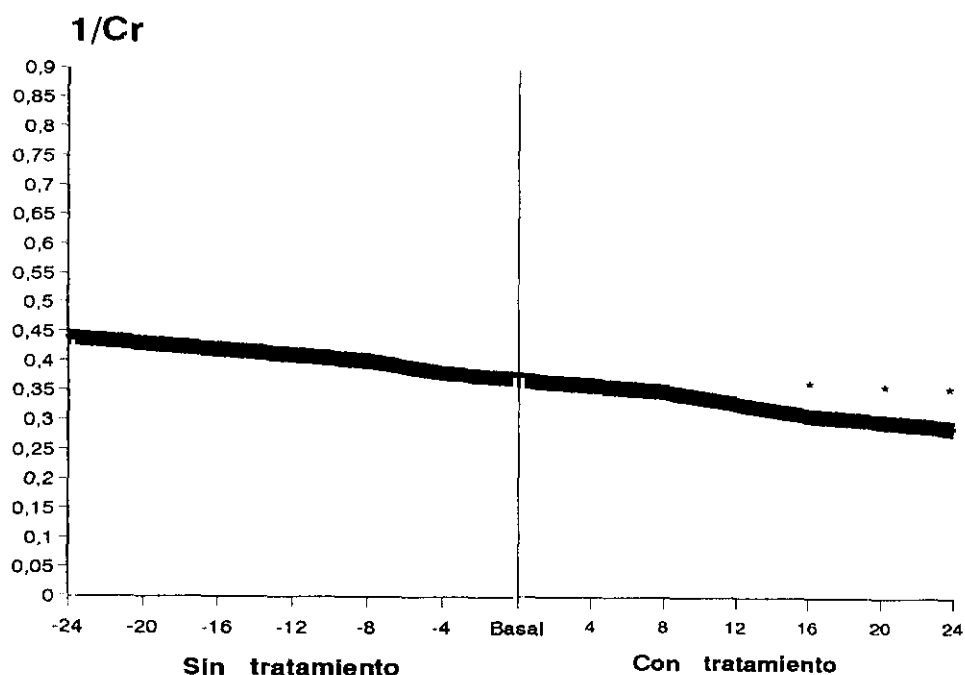


Figura 35. Ritmo de progresión de la función renal antes y durante el tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol en niños con IRC avanzada y niveles de  $PTHB < 100$  pg/mL. \*  $p < 0.05$  vs Basal.

En el grupo con mayor hiperparatiroidismo (PTHB > 100) el descenso de 1/Cr fué significativo a los 8 meses de tratamiento respecto del periodo basal (Figura 36).

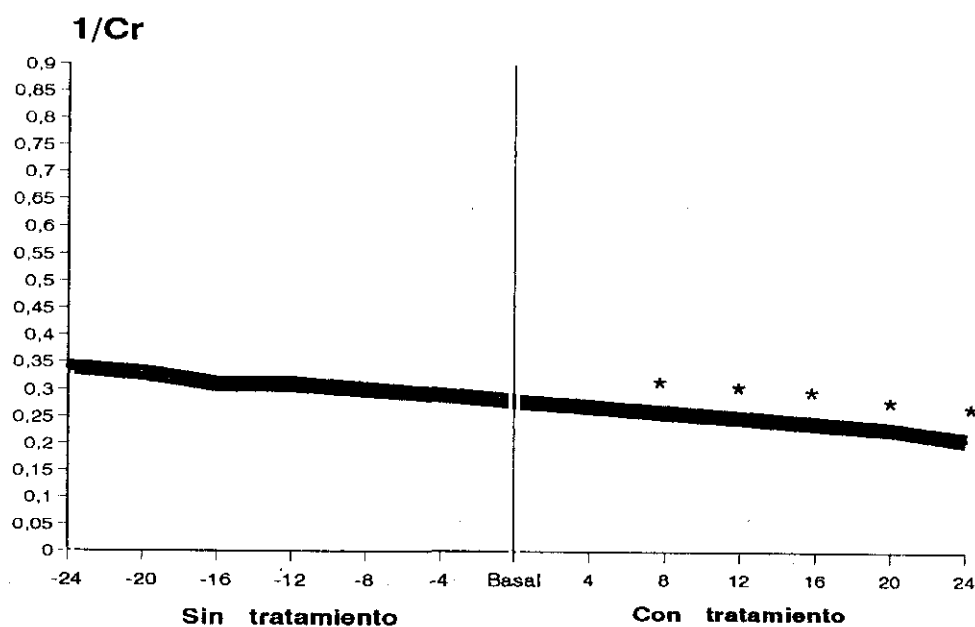


Figura 36. Ritmo de progresión de la función renal antes y durante el tratamiento con 1-calcidol en niños con IRC avanzada y niveles de PTHB > 100pg/mL. \*  $p < 0.05$  vs Basal

En el grupo de niños con niveles basales de PTH < 100, el descenso porcentual del 1/Cr (24meses-basal/basalx100) durante el tratamiento con 1- $\alpha$  calcidol ( $-17 \pm 12$ ) no fué diferente que el descenso (basal-24meses/basalx100) ocurrido en estos mismos niños 24 meses antes sin 1- $\alpha$ -calcidol ( $-22 \pm 14$ ).

En el grupo de niños con niveles de PTHB < 100, la pendiente de caída de la función renal mediante el inverso de la creatinina en el tiempo no cambió antes y durante el tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol (Tabla XVI).

	SIN CAMBIO en la caída de la tendencia lineal	CON CAMBIO en la caída de la tendencia (Reg. segmentada)	P
	SSR	SSR	
PTHB < 100	0.0048	0.0045	NS
PTHB > 100	0.00069	0.00036	$p < 0.01$

Tabla XVI.

En los niños con niveles basales de PTHB > 100, el descenso porcentual del  $1/Cr$  ( $24\text{meses-basal/basal}\times 100$ ) durante el tratamiento con  $1-\alpha$  calcidiol ( $-37 \pm 16$ ) fué mayor significativamente ( $p < 0.01$ ) que el descenso ( $\text{basal}-24\text{meses/basal}\times 100$ ) ocurrido en estos mismos niños 28 meses antes sin  $1-\alpha$  calcidiol ( $-11 \pm 7$ ).

La tendencia de caída de la función renal ( $1/Cr$ ) en el tiempo cambió a los 8 meses del tratamiento manteniéndose estable hasta el final del mismo (Tabla XVI).

#### IV.5. EVALUACION DEL RITMO DE CRECIMIENTO EN NIÑOS MAYORES Y MENORES DE 12 AÑOS CON IRC MODERADA TRATADOS CON CALCITRIOL

Estudiamos un total de 20 niños con IRC, 9 con una edad < 12 (2-12 años) y 11 con una edad > 12 (12-16.166 años) durante 28 meses de tratamiento con calcitriol.

En la tabla XVII, se muestra la media  $\pm$  DS de la talla expresada como Z score de la desviación estandar de la talla (Z sDS), el cambio o incremento del ZsDs respecto al periodo basal y cada 4 meses hasta el final del tratamiento en ambos grupos de edad, prepuberal (< 12 años) y puberal (> 12 años); así como la edad y el filtrado glomerular al inicio y al final del estudio. El ritmo de filtración glomerular no se modificó al final del tratamiento en los dos grupos de edad estudiados.

	Basal	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses	
<b>NIÑOS (2-12 años)</b>	Z sDS	-0.38 $\pm$ 0.2	-0.31 $\pm$ 0.4	-0.36 $\pm$ 0.4	-0.34 $\pm$ 0.4	-0.37 $\pm$ 0.4	-0.41 $\pm$ 0.4	-0.42 $\pm$ 0.4	-0.40 $\pm$ 0.3
	$\Delta$ Z sDS		+0.07	+0.02	+0.04	+0.01	-0.03	-0.04	-0.02
	Edad(años)	8.416 $\pm$ 1.7							11.750 $\pm$ 1.5
	FG(mL/min)	51.8 $\pm$ 11.0							49.4 $\pm$ 10.7
<b>NIÑOS (&gt;12 años)</b>	Z sDS	-1.08 $\pm$ 0.9	-1.09 $\pm$ 0.8	-1.12 $\pm$ 0.7	-1.14 $\pm$ 0.7	-1.15 $\pm$ 0.7	-1.18 $\pm$ 0.6	-1.20 $\pm$ 0.6*	-1.22 $\pm$ 0.6*
	$\Delta$ Z sDS		-0.01	-0.04	-0.06	-0.07	-0.10	-0.12	-0.14
	Edad(años)	13.0 $\pm$ 1.8							16.500 $\pm$ 1.8
	FG(mL/min)	50.0 $\pm$ 8.7							46.7 $\pm$ 8.9

**Tabla XVII.** Evolución del Z score de la desviación estandar de la talla (Z sDS), incremento del Z sDS, edad y FG basal y final en niños prepuberales (2-12 años) y puberales (>12 años) con IRC moderada (FG>30) tratados durante 28 meses con calcitriol. \* p<0.05 vs Basal

El grupo de niños prepuberales mostró una ligera mejoría en el crecimiento durante el primer año de tratamiento, y posteriormente se mantuvo estable hasta el final del mismo. En el grupo de edad puberal, el ritmo de crecimiento disminuyó durante los 28 meses de tratamiento con calcitriol (tabla XVII).

En la Figura 37 se muestra la evolución individual de la talla en los dos grupos de estudio. En el grupo menor de 12 años, 5 niños no variaron sustancialmente el Z score DS, 1 niño ganó 0.03 y 3 niños perdieron de 0.06 a 0.29 durante los 28 meses de tratamiento. En el grupo de edad puberal (>12 años), 7 niños perdieron talla (0.25 a 1.44 DS) y solamente 4 ganaron 0.24, 0.43, 0.55 y 0.81 ZsDS.

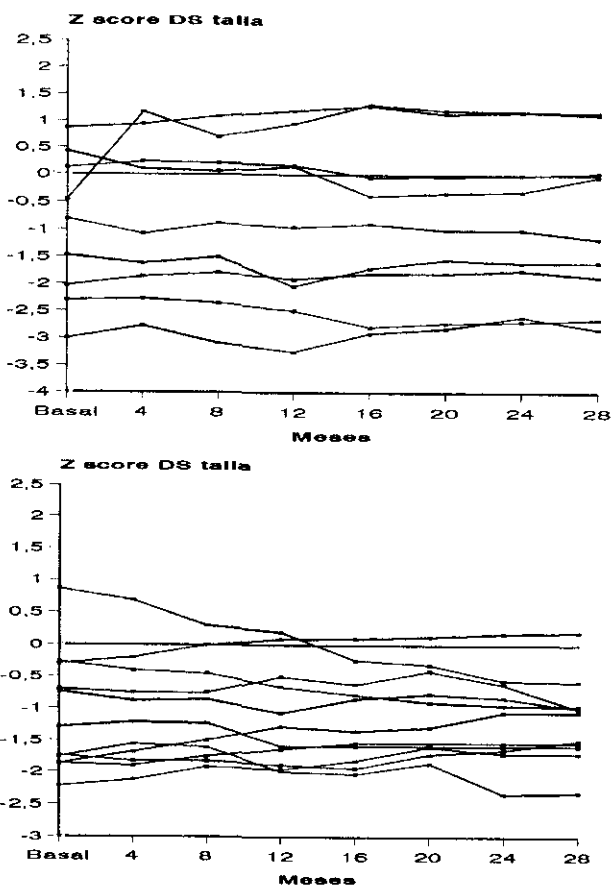


Figura 37. Evolución del Zscore de la DS de la talla en 9 niños prepuberales (a) y en 11 niños puberales (b) con  $FG > 30$  tratados con calcitriol.

Con dos etapas comparativas, con (28meses-Basal) y sin calcitriol (Basal-28meses) se estudió la variación en el incremento de la talla (Z score de la DS) en ambos grupos de edad (Figura 38).

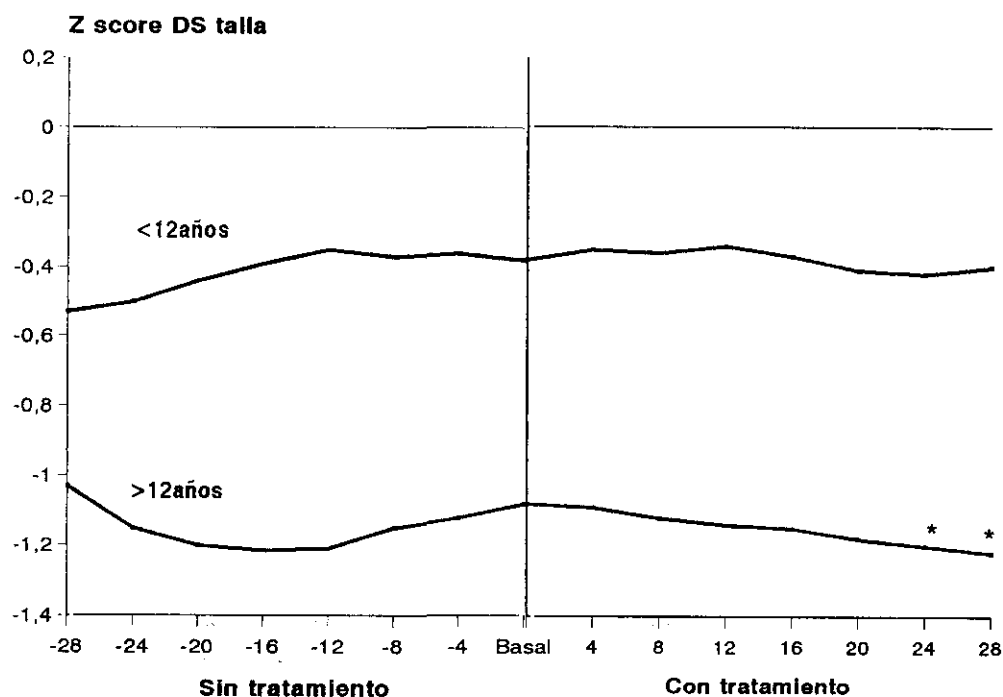


Figura 38. Evolución de la talla en niños prepuberales (<12años) y puberales (>12años) con  $FG > 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  antes y durante el tratamiento con calcitriol.\*  $p < 0.05$  vs basal

En los niños < 12 años el incremento del Z sDS durante el tratamiento con calcitriol ( $-0.05 \pm 0.09$ ) permaneció prácticamente estable frente a una variación positiva ( $+0.14 \pm 0.15$ ) en estos mismos niños 28 meses antes sin calcitriol, aunque no fué estadísticamente significativo. En los niños > 12 años, el incremento del ZsDS era negativo y no mostró cambios significativos antes ( $-0.04 \pm 0.1$ ) y despues ( $-0.07 \pm 0.3$ ) del tratamiento.

#### IV.6. EVALUACION DEL RITMO DE CRECIMIENTO EN NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS CON IRC AVANZADA TRATADOS CON CALCITRIOL

Se estudió en 16 niños menores de 12 años (2-12 años) con IRC avanzada (FG < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) según la severidad del hiperparatiroidismo al inicio del estudio: 10 niños con niveles basales de PTHB < 100 y 6 con PTHB > 100 pg/mL durante 28 meses de tratamiento con calcitriol.

En la tabla XVIII se refleja la media  $\pm$  DS de la talla expresada como Z score de la desviación estandar de la talla (Z sDS), el cambio o incremento del Z sDS respecto al periodo basal y cada 4 meses hasta el final del tratamiento en ambos grupos (PTHB < y > 100); así como la edad y el filtrado glomerular al inicio y al final del estudio.

	Basal	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	28 meses	
<b>PTHB &lt;100 pg/mL</b>	Z sDS	-1.99 $\pm$ 0.9	-1.85 $\pm$ 0.9	-1.87 $\pm$ 0.9	-1.79 $\pm$ 0.9	-1.66 $\pm$ 0.9	-1.64 $\pm$ 0.9*	-1.55 $\pm$ 0.8*	-1.54 $\pm$ 0.9*
	$\Delta$ Z sDS		+0.14	+0.12	+0.20	+0.33	+0.35	+0.44	+0.45
	Edad (años)	6.500 $\pm$ 3.1							9.916 $\pm$ 3.0
	FG (mL/min)	18.4 $\pm$ 5.8							15.5 $\pm$ 7.7*
<b>PTHB &gt;100 pg/mL</b>	Z sDS	-2.30 $\pm$ 1.1	-2.35 $\pm$ 1.1	-2.41 $\pm$ 1.2	-2.44 $\pm$ 1.3	-2.45 $\pm$ 1.4	-2.42 $\pm$ 1.0	-2.40 $\pm$ 0.6	-2.39 $\pm$ 0.6
	$\Delta$ Z sDS		-0.05	-0.11	-0.17	-0.15	-0.12	-0.10	-0.09
	Edad (años)	5.700 $\pm$ 2.3							8.833 $\pm$ 2.9
	FG (mL/min)	17.1 $\pm$ 3.8							10.8 $\pm$ 1.2*

Tabla XVIII. \* p<0.05 vs Basal

En ambos grupos de estudio, el ritmo de filtración glomerular disminuyó significativamente (p<0.05) al final del tratamiento respecto del periodo basal, aunque este descenso fué más acusado en los niños con mayor hiperparatiroidismo



que en aquellos con niveles basales de PTHB < 100 pg/mL.

En el grupo con PTHB < 100 el ritmo de crecimiento aumentó progresivamente, y este incremento fué significativo a partir de los 16 meses del tratamiento con calcitriol. En los niños con mayor hiperparatiroidismo, la talla (Z sDS) se mantuvo estable durante los 28 meses de tratamiento.

En la Figura 39 se muestra la evolución individual de la talla en los dos grupos de estudio durante el tratamiento con calcitriol. En el grupo con PTHB < 100, 5 niños no variaron sustancialmente el Z score DS, 4 niños ganaron de 0.5 a 1.40 y 1 niño perdió 0.14 Z sDS durante los 28 meses de tratamiento. En el grupo con mayor hiperparatiroidismo (PTHB > 100), 5 niños mantuvieron prácticamente el mismo Z sDS de la talla y solamente 1 niño ganó 0.68 Z sDS durante el tratamiento con calcitriol.

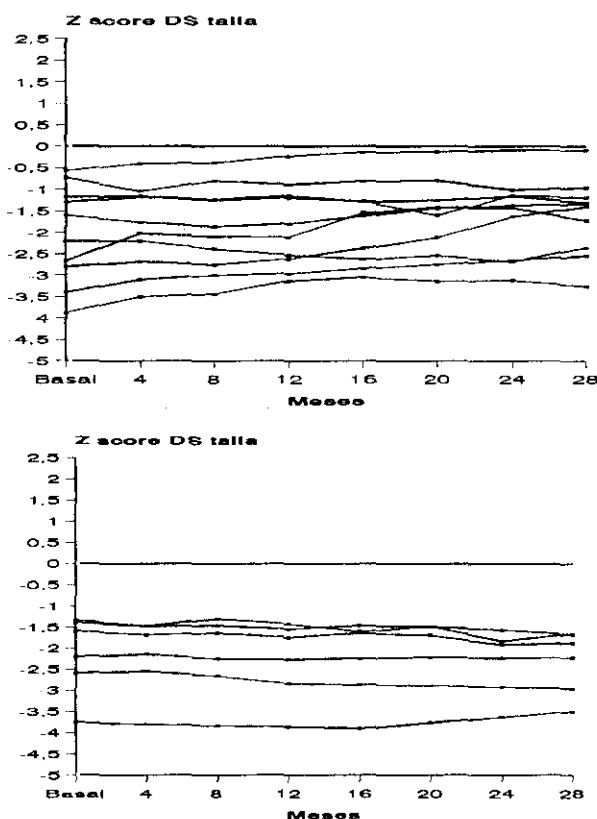


Figura 39. Evolución de la talla en 10 niños con PTHB < 100 (a) y en 6 niños con PTHB > 100 (b) con FG < 30 tratados durante 28 meses con calcitriol.

Con dos etapas comparativas de tratamiento, con (28meses-Basal) y sin calcitriol (Basal-28meses) se estudió la variación en el incremento de la talla (Z score de la DS) en ambos grupos de niños (Figura 40).

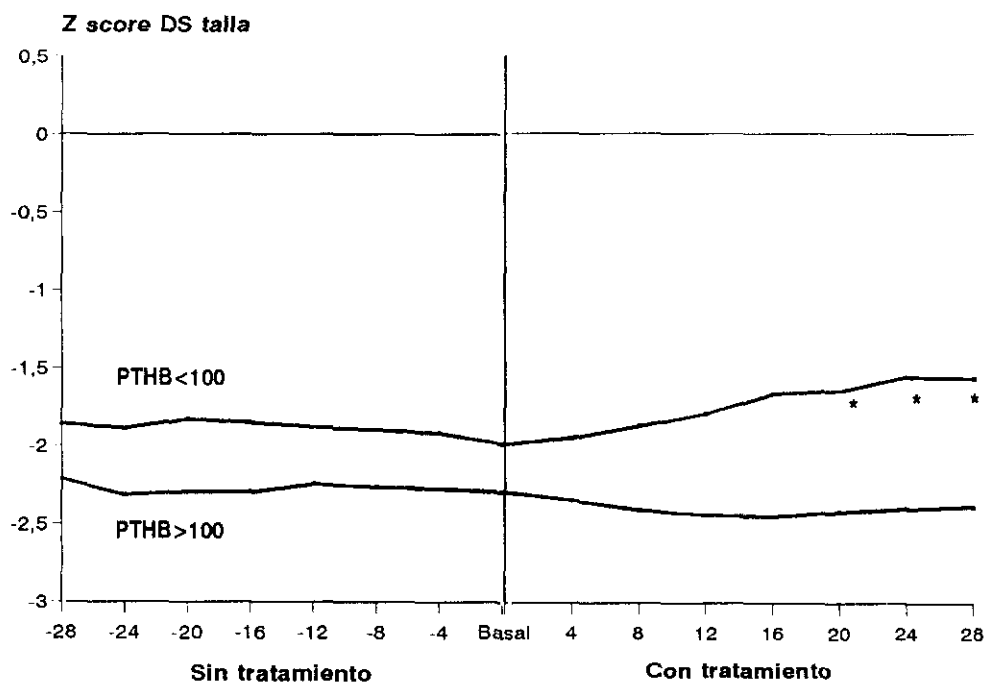


Figura 40. Evolución de la talla en niños prepuberales (<12años) con niveles basales de PTH<y>100 pg/mL con FG<30 antes y durante el tratamiento con calcitriol.\*  $p < 0.05$  vs Basal

En los niños con niveles basales de PTHB < 100, el incremento del ZsDS durante el tratamiento con calcitriol fué positivo ( $+0.41 \pm 0.3$ ) y estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) respecto a una variación negativa ( $-0.06 \pm 0.05$ ) ocurrida en estos mismos niños 28 meses antes sin calcitriol. En el grupo con mayor hiperparatiroidismo (PTHB > 100) el incremento del ZsDS era negativo y no mostró cambios significativos antes ( $-0.06 \pm 0.11$ ) y después ( $-0.11 \pm 0.14$ ) del tratamiento.

## VI.7. EVALUACION DEL RITMO DE CRECIMIENTO EN NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS CON IRC MODERADA TRATADOS CON $1\alpha$ -CALCIDOL

Se estudiaron 8 niños menores de 12 años de edad (2-12 años) con IRC moderada durante 24 meses de tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol.

En la tabla XIX se muestra la media  $\pm$  desviación estandar de la talla expresada como Z score de la desviación estandar de la talla (Z sDS) referida a su edad cronológica, el cambio o incremento del Z sDS respecto del periodo basal y cada 4 meses durante los 2 años de tratamiento; así como la edad y el filtrado glomerular (FG) al inicio y al final del estudio.

	Basal	4 meses	8 meses	12 meses	16 meses	20 meses	24 meses	
<b>NIÑOS</b> <b>(2-12 años)</b>	Z sDS	-1.13 $\pm$ 0.9	-1.04 $\pm$ 0.9	-0.98 $\pm$ 0.8	-0.95 $\pm$ 0.8	-0.94 $\pm$ 0.8	-0.93 $\pm$ 0.8	-0.91 $\pm$ 0.8
	$\Delta$ Z sDS		+0.05	+0.15	+0.18	+0.19	+0.20	+0.22
	Edad(años)	5.833 $\pm$ 2.7						8.416 $\pm$ 2.6
	FG(mL/min)	45.3 $\pm$ 9.1						44.2 $\pm$ 12.8

Tabla XIX.

El ritmo de filtración glomerular no se modificó al final del tratamiento, mientras que el Z sDS de la talla aumento progresivamente a lo largo de todo el tratamiento, aunque no mostró diferencia significativa respecto del periodo basal.

En la figura 41 se representa la curva de crecimiento individual expresada como Z sDS de la talla de cada niño durante los 24 meses de tratamiento con 1 $\alpha$ -calcidol.

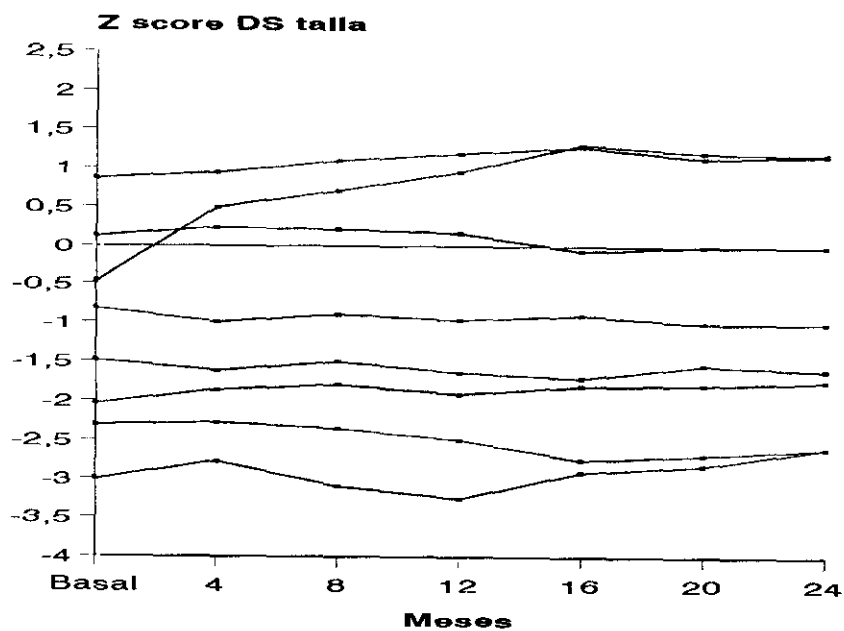


Figura 41. Evolución de la talla (Z sDS) en 8 niños prepuberales con  $FG > 30$  tratados con 1-calcidol

5 niños ganaron de 0.25 a 1.4 Z sDS y solamente 3 perdieron 0.13, 0.14, 0.19 entre el inicio (basal) y el final (24 meses) del estudio.

Se estudió la variación en el incremento de la talla (Z SDS) con dos etapas comparativas de tratamiento, con (24 meses-basal) y sin (basal-24meses)  $1\alpha$ -calcidiol (Figura 42).

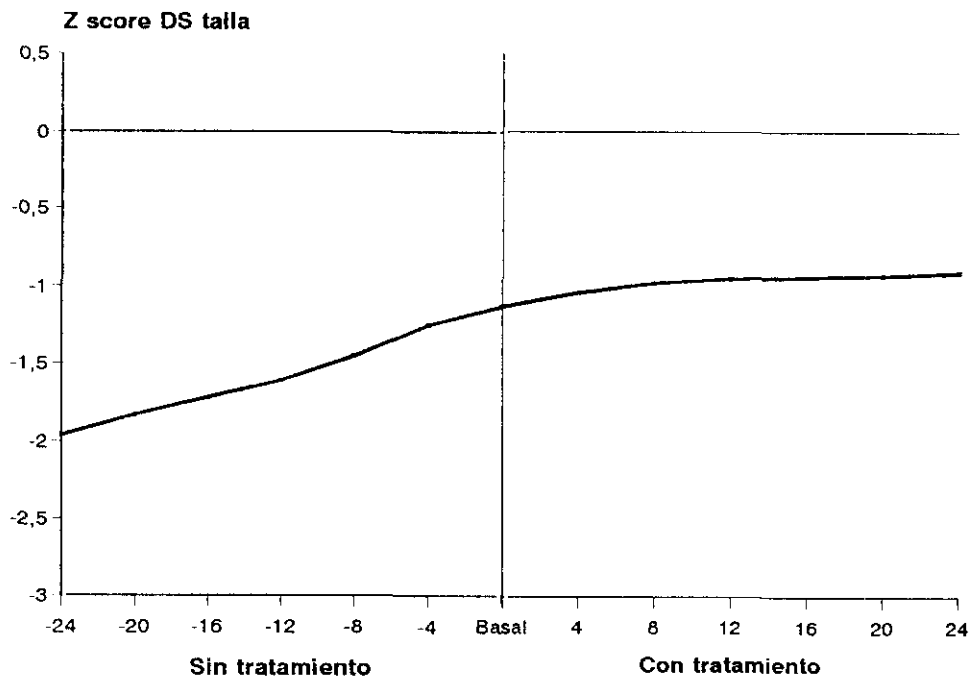


Figura 42. Evolución de la talla en niños prepuberales (<12 años) con  $FG>30$  antes y durante el tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol.

El incremento del Z SDS de la talla durante el tratamiento con  $1\alpha$ -calcidiol ( $-0.01 \pm 0.1$ ) permaneció prácticamente estable frente a una variación positiva de la talla en estos mismos niños 24 meses antes sin  $1\alpha$ -calcidiol ( $+0.40 \pm 0.39$ ), aunque esta diferencia no fué estadísticamente significativa.

## **V. DISCUSIÓN**

## V.1. EFECTO DEL CALCITRIOL ORAL EN NIÑOS CON IRC LEVE Y MODERADA

En fases de insuficiencia renal crónica leve y moderada, las alteraciones en los niveles de fósforo contribuyen a empeorar la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Una relativa o absoluta deficiencia de ésta hormona puede aumentar la síntesis y secreción de PTH (114). Incluso cambios mínimos en las concentraciones séricas de calcitriol pueden ser relevantes en la génesis del hiperparatiroidismo, debido a la existencia de receptores de calcitriol en las glándulas paratiroideas y a su efecto directo sobre la pre-pro-PTH. En base a estos datos fisiológicos, la administración de calcitriol en las fases tempranas de la insuficiencia renal, y más en niños (rápido remodelamiento óseo), debería prevenir la hiperfunción paratiroidea (115).

Principalmente, el calcitriol ha sido utilizado en el tratamiento de la enfermedad ósea renal en pacientes con insuficiencia renal crónica severa y en diálisis (116,117). Sin embargo, un número relativamente pequeño de estudios se ha realizado con calcitriol en pacientes adultos y en niños con insuficiencia renal moderada en tratamiento conservativo (118,119).

Nuestro estudio pretende evaluar el efecto que el tratamiento combinado del calcitriol y carbonato cálcico ejerce sobre los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo en dos grupos de pacientes pediátricos con IRC leve (FG:50-75) y moderada (FG:30-49), con un tiempo semejante de evolución de la enfermedad renal y sin diferencia en su etiología.

Al inicio del tratamiento, la dosis de calcitriol era más elevada en los pacientes con FG:30-49  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  respecto a los de mayor filtrado, lo que indujo un progresivo incremento del calcio iónico hasta hacerse significativo a los 12 meses (Fig. 2), sin reflejarse en los niveles de calcio total (Fig. 1). Solo 6 de los 16 pacientes con FG:30-49 necesitaron aumentar las dosis de rocaltrol (8-15  $\text{ng}/\text{K}/\text{dia}$ ).

Durante los primeros 12 meses de estudio se registraron 9 episodios de hipercalcemia considerándose un  $\text{Ca}^{++} > 1.35 \text{ mmol/L}$  (Fig. 3), lo que supuso una incidencia de 1 episodio cada 21.3 meses-pacientes, mientras que solo fueron 2 para un  $\text{CaT} > 11 \text{ mg/dL}$  (Incidencia: 1 cada 96 meses-pacientes).

A la vista de estos resultados, consideramos necesario la determinación del calcio iónico para interpretar correctamente los estados del calcio, y sobre todo, para evaluar una hipercalcemia aparente (120).

De los 9 episodios de hipercalcemia registrados según el calcio iónico, 7 estaban asociados a una dosis de calcitriol mayor de 8 ng/K/día. Esta incidencia según el  $\text{Ca}^{++}$  y el Ca total, resulta baja si la comparamos con las referidas por Galan (121) en ocho niños con un filtrado glomerular medio de  $44.1 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , que observó 5 episodios de hipercalcemia considerando un  $\text{CaT} > 11 \text{ mg/dL}$  (1 crisis cada 28.4 meses-pacientes) durante 12 meses de tratamiento con una dosis media de rocaltrol en el momento de la hipercalcemia de 15 ng/K/día. Coen (122) describe en 15 pacientes adultos recibiendo 0,25 ug/día, 1 episodio para un  $\text{CaT} > 11$  y Baker (123) también observa hipercalcemia en 4 de 13 pacientes, aunque no especifica cuantas, cuando la dosis de calcitriol era de 0.5ug/día en pacientes adultos con IRC moderada.

Tras 12 meses de estudio, un ajuste en la dosis de calcitriol corrigió la hipercalcemia y durante el segundo año de tratamiento no se registró ningún episodio de hipercalcemia.

En el grupo de pacientes con un FG:50-75, solamente se produjeron dos episodios de hipercalcemia considerando un  $\text{Ca}^{++} > 1.35$  (Fig. 4) y ninguno para un  $\text{CaT} > 11$  durante el primer año de tratamiento, asociados también a una dosis mayor de calcitriol. 4 de los 11 pacientes recibieron más aporte de calcitriol (8-12ng/K/día) y tal vez una mayor excreción urinaria de calcio pueda haber



contribuido a disminuir el número de hipercalcemias. Tras 12 meses de estudio, no se registró ninguna hipercalcemia hasta finalizar el tratamiento con calcitriol.

Se observó una reducción marcada en los niveles de PTH en respuesta al calcitriol en ambos grupos de pacientes (Fig. 5). En el grupo con FG:30-49, los pacientes partían de cifras de PTH basales más elevadas, 6 con PTHB < 50pg/mL y 10 con PTHB > 50 pg/mL (Fig. 6). A los 12 meses del tratamiento la caída de la PTH en este grupo era del 50%, y este descenso fué menor al final del estudio (25%) acercándose más a niveles de PTH basales. Bianchi (124), observa un descenso semejante de la PTH (PTHintacta) a los 30 meses de tratamiento con 0,25 ug/día de calcitriol en pacientes adultos.

En nuestro estudio, solamente un paciente con PTHB > 50 pg/mL, se mantuvo con una PTH elevada durante el estudio coincidiendo con niveles descendidos de calcio. Tal vez, hubiera necesitado dosis mayores de calcitriol para aumentar sus niveles de calcio y reducir los de PTH.

En el grupo con FG:50-75, 8 pacientes iniciaban el tratamiento con niveles de PTHB < 50pg/mL y 3 con PTHB > 50 pg/mL (Fig. 6), y todos los pacientes controlaron sus niveles, aunque logicamente, al partir de cifras de PTH menores, el descenso no fué tan acusado a los 12 (21.5%) y 24 meses (15%) respecto del grupo de pacientes con mayor afectación renal.

En diversos trabajos, se ha descrito que la respuesta de la PTH al calcitriol varia dependiendo del fragmento de PTH determinado (118,125,126) así como de la dosis de calcitriol utilizada. En estos trabajos se observó una respuesta variable de la PTH al tratamiento con 0,25-0,50 ug/día de calcitriol, y describieron una caída en los niveles de PTH que no llegó a ser significativa al final del estudio determinando el fragmento C-terminal.

En nuestro estudio, además de determinar la PTH intacta, y observar que dosis relativamente pequeñas de rocaltrol son capaces de disminuir la PTH, consideramos que dosis de calcitriol menores de 8ng/K/día son capaces de controlar niveles de PTH intacta menores de 50 pg/mL, sin causar ningún episodio de hipercalcemia.

Una tarea difícil fué mantener constante los niveles de fósforo en un rango normal; nuestra restricción de la dieta no era tan severa como para obtener este resultado después de administrar calcitriol, por lo que, mantuvimos a los pacientes con carbonato cálcico. Sin embargo, una dieta restrictiva de fosfato en nuestros pacientes, permitió el uso de una dosis relativamente baja de carbonato cálcico.

En los pacientes con FG:30-49, los niveles de fósforo se mantuvieron dentro del rango normal con dosis de carbonato cálcico menores de 100mg/K/día (Fig. 7). Sin embargo, en el grupo con mayor filtrado, los pacientes al iniciar el tratamiento con calcitriol, presentaban niveles de fósforo más elevados, tal vez, debido a un control menos estricto de la dieta. Para mantener los niveles de fósforo entre 3,5 y 5,5 mg/dL fué necesario aumentar el aporte de carbonato cálcico (100-250mg/K/día) a partir de los dos años del estudio (Fig. 7). Con esta terapéutica conseguimos obviar la hiper como la hipofosfatemia y no se registraron hipercalcemias asociadas al carbonato cálcico, al igual que otros trabajos han descrito en niños (85) y en adultos (124).

Uno de los efectos adversos del tratamiento continuado con calcitriol en pacientes con IRC moderada, y sobre todo en niños, es su posible aceleración en la progresión de la insuficiencia renal (104,127,128). Sin embargo, otros estudios con dosis más pequeñas de calcitriol no han observado este efecto (118,123,125, 126,129).

En nuestro estudio, no observamos deterioro de la función renal atribuible al tratamiento en ambos grupos de pacientes. El ritmo de progresión de la IRC fue valorado mediante el inverso o cociente de la creatinina plasmática (1/Cr) en el tiempo, el cual es un método estandar usado por la mayoría de los autores (130).

La pendiente de caída de la función renal (1/Cr) antes y durante durante el tratamiento con calcitriol no cambió en los dos grupos de niños (Fig. 8 y Fig. 9). Además, el descenso porcentual del 1/Cr durante el tratamiento en el grupo con FG:30-49 y en el de mayor filtrado (FG:50-75) no era diferente significativamente del descenso ocurrido en estos mismos niños 28 meses antes sin calcitriol. Esto confirma la ausencia de efecto de pequeñas dosis de calcitriol en la progresión de la función renal.

En el grupo de pacientes con FG:30-49, un aumento de la creatinina y un descenso en el FG ocurrió después de un año de tratamiento (20 meses) con calcitriol (Tabla VI). Kanis y col. (131) han descrito que un aumento de la creatinina (Cr) en pacientes pediátricos después de la administración de vitamina D puede ser debido a un incremento en la masa muscular y la talla más que a un deterioro de la función renal. En nuestro estudio, a partir de los 20 meses de tratamiento no se registró ningún episodio de hipercalcemia y los niveles de fósforo estaban dentro del rango normal.

Algunos autores han sugerido (132) que la supresión de PTH puede conducir a una disminución del flujo renal sanguíneo y consecuentemente a una caída en el ritmo de filtración glomerular. En nuestra experiencia, los niveles de PTH eran significativamente reducidos a los 4 meses del estudio sin que ocurriera una disminución del FG o aumento de la Cr, por lo que eliminamos ésta hipótesis.

En los pacientes con FG:50-75, los niveles de creatinina no aumentaron significativamente hasta los 2 años de tratamiento con calcitriol, mientras que el FG no varió durante todo el estudio (Tabla V).

Los trabajos que describen con calcitriol una aceleración en el deterioro de la función renal, han sido realizados en niños y adultos con un grado muy severo o terminal de insuficiencia renal (133,134). Nuestros pacientes tenían media o moderada pero estable función renal; y es posible que el efecto del calcitriol en la función renal esté relacionado con la severidad de la IR al inicio del tratamiento. De ahí, que la progresión lenta de la IR ocurra antes en el grupo con FG:30-49 que en los pacientes con mayor filtrado (50-75), pero estos pequeños cambios en la concentración de creatinina son el resultado de la evolución natural de la enfermedad renal.

## V.2. EFECTO DEL CALCITRIOL ORAL EN NIÑOS CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA AVANZADA.

La osteodistrofia renal está presente en la mayoría de los niños con IRC avanzada (135,136), y puede ser uno de los factores responsables del retraso del crecimiento. Una disminución en la síntesis de calcitriol es un factor clave en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario, por lo que un tratamiento agresivo de calcitriol u otros derivados de la vitamina D, sería especialmente apropiado en la edad pediátrica, dado su rápido turnover óseo (92).

Algunos estudios han descrito un efecto beneficioso del  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en el crecimiento lineal en niños con hiperparatiroidismo secundario severo, sin embargo su posible efecto deletéreo en la función renal y en la hipercalcemia han frenado en ocasiones su uso.

Este estudio se inició para evaluar el efecto del calcitriol en un grupo de niños con IRC avanzada ( $\text{FG} < 30$ ) y con diferente grado de hiperparatiroidismo ( $\text{PTHb} < \text{y} > 100\text{pg/mL}$ ) en el periodo basal.

Durante los 28 meses de tratamiento con calcitriol, los pacientes con niveles basales de  $\text{PTH} < 100\text{pg/mL}$  necesitaron dosis más pequeñas de calcitriol que el grupo de pacientes con hiperparatiroidismo más severo ( $\text{PTHb} < 100\text{pg/mL}$ ). Sin embargo, los pacientes que recibieron menos dosis de calcitriol sufrieron más hipercalcemias y tenían niveles de Ca total y Ca iónico más elevados que los que recibieron dosis mayores de calcitriol (Fig. 10 y 11). Esto sugiere que las dosis de calcitriol estaban "en parte" afectadas por los niveles de calcio sérico (calcemia basal).

Los pacientes con  $\text{PTHb} < 100\text{pg/mL}$ , iniciaron el tratamiento con una dosis media de calcitriol de  $13.2 \pm 3.5$  (8.6-16.8 ng/K/día), lo que indujo un aumento significativo del calcio iónico durante el primer año de estudio (Fig. 11), no

reflejándose éste incremento en los niveles de calcio total (Fig 10).

Durante los primeros 12 meses de tratamiento, se registraron 15 episodios de hipercalcemia (Fig. 12) considerándose un  $\text{Ca}^{++} > 1.35 \text{ mmol/L}$  (incidencia: 1 episodio cada 8.0 meses-pacientes), mientras que sólo 8 para un  $\text{Ca total} > 11 \text{ mg/dL}$  (incidencia: 1 episodio cada 15 meses-pacientes). De los 15 episodios de hipercalcemia según el calcio iónico, 14 estaban asociados a una dosis de calcitriol mayor de 12 ng/K/día. Hodson (137) describió 11 episodios de hipercalcemia según el  $\text{CaT} > 11 \text{ mg/dL}$ , en 8 niños con IRC severa y  $\text{FG} < 25 \text{ mL/min/1.73m}^2$  recibiendo una dosis inicial de 15 ng/K/día (5-30 ng/K/d). Este autor indica que 2 de los 8 niños sufrieron cada uno dos episodios asociados a 12 ng/K/día de calcitriol.

La incidencia de hipercalcemia según un  $\text{Ca total} > 11 \text{ mg/dL}$  durante los primeros 12 meses de nuestro estudio, resulta baja si la comparamos con las registradas por Chan (138) en un trabajo realizado en 15 niños con IRC severa tratados con calcitriol e hidróxido de aluminio. Este autor describe una incidencia de 1 episodio cada 11,5 meses-pacientes para un calcio total  $> 11 \text{ mg/dL}$ , durante 12 meses de tratamiento con dosis de calcitriol iniciales de 10-20 y de 20-40 ng/K/día de mantenimiento.

Tras 12 meses de nuestro estudio, un ajuste en las dosis de calcitriol aunque no corrigió totalmente la hipercalcemia, disminuyó el número de episodios a 9 considerando un  $\text{Ca}^{++} > 1.35 \text{ mmol/L}$  (1 crisis cada 17.7 meses-pacientes) y sólo 3 para un  $\text{Ca Total} > 11 \text{ mg/dL}$  (incidencia: 1 crisis cada 53.3 meses-pacientes).

Sin embargo, Chan (138) no observó una disminución de las crisis de hipercalcemia en los 12 meses siguientes de tratamiento (1 episodio cada 11.4 meses-pacientes para un  $\text{CaT} > 11$ ), ya que la dosis de calcitriol fueron incrementándose progresivamente. Sin embargo, en nuestro estudio, quizá la sustitución del hidróxido de aluminio por el carbonato cálcico permitió reducir las dosis de calcitriol, así como los episodios de hipercalcemia.

Algunos estudios en pacientes adultos con IRC han descrito un descenso importante en la cifra de fosfatasa alcalina precediendo a los episodios de hipercalcemia (139,140). Sin embargo, en nuestros pacientes pediátricos no ocurrió en ninguno de los episodios de hipercalcemia registrados. Además los niveles de fosfatasa alcalina tienden a aumentar a lo largo del tratamiento con calcitriol, tal vez, debido a que nuestros pacientes experimentaron una mejoría en el crecimiento.

Los niveles de 25(OH)D<sub>2</sub> durante el estudio estaban algo más descendidos en los niños con mayor hiperparatiroidismo que en aquellos con PTHB < 100 pg/mL. Sin embargo, al final del tratamiento la concentración de 25(OH)D<sub>2</sub> fué similar a los niveles basales en ambos grupos de estudio.

El grupo de pacientes con hiperparatiroidismo más severo (PTHB > 100) necesitaron dosis mayores de calcitriol (20-30 ng/K/día), pero solamente se registraron 4 episodios de hipercalcemia durante los primeros 12 meses de tratamiento (Fig. 13). A medida que se ajustó la dosis de calcitriol, los pacientes corrigieron totalmente la hipercalcemia.

Se observó un reducción marcada en los niveles de PTH en respuesta al calcitriol en ambos grupos de pacientes (Fig. 14). A los 12 meses del tratamiento, el descenso de la PTH fue algo mayor (58.3%) en los pacientes con niveles basales de PTHB > 100 que en el grupo con PTHB < 100 (48.5%). Sin embargo, al final del estudio la caída de la PTH era semejante en ambos grupos de pacientes aún con distinta severidad del hiperparatiroidismo (33.8%) (Fig. 15). Algunos estudios en niños con IRC severa y con hiperparatiroidismo marcado, tratados con derivados hidroxilados de vitamina D, también han observado una reducción significativa y persistente en los niveles de PTH, determinando el fragmento amino-terminal (106,141).

Los niveles de fósforo se mantuvieron dentro del rango normal (4-5,5 mg/dL) con el uso combinado del calcitriol y del carbonato cálcico (Fig. 16). Dado que los pacientes con PTHB < 100 tenían cifras basales de fósforo superiores al grupo con PTHB > 100, fué necesario aumentar el aporte del carbonato cálcico durante la fase temprana (12 meses) del estudio. En el grupo de pacientes con hiperparatiroidismo más severo, se observó un ligero incremento en las concentraciones de fósforo después de un año de tratamiento con calcitriol y carbonato cálcico (Fig. 16). Pieridis (106) también observó pequeños aumentos del fósforo después de 16 meses de tratamiento con  $1\alpha$ -calcitriol (1-3ug/día) en 18 niños con IRC avanzada.

Algunos estudios han sugerido que el tratamiento con dosis de calcitriol mayores de 0.5ug/día, acelera la progresión de la insuficiencia renal en pacientes adultos (105) y en niños (142) con IRC severa. Sin embargo, otros autores (134,137) no observaron un deterioro de la función renal en niños con IRC severa tratados durante un año (137) o durante 32 meses (134) con dosis de calcitriol de 10-35ng/K/día.

En nuestro estudio, no observamos deterioro de la función renal atribuible al tratamiento en ambos grupos de pacientes. En los niños con niveles basales de PTH < 100, el descenso del cociente 1/Creatinina durante el tratamiento con calcitriol fué mayor significativamente ( $p < 0.05$ ) que el descenso ocurrido en estos mismos niños dos años antes sin calcitriol (Fig. 17). Sin embargo, la tendencia en la caída de la función renal en el tiempo no cambió durante el tratamiento respecto del periodo sin calcitriol. Esto mismo fué observado por Chan (134) en 11 niños con IRC severa tratados durante 32 meses con calcitriol.

En el grupo con mayor hiperparatiroidismo (PTH > 100), aunque el descenso porcentual del inverso de la Cr durante el tratamiento fué similar al acontecido durante el periodo sin calcitriol (Fig. 18), sin embargo, se observó un cambio de la tendencia en la caída de la función renal a los 12 meses del tratamiento



manteniéndose estable hasta el final del mismo (Tabla X). Tal vez, el control del hiperparatiroidismo secundario en estos niños haya podido mantener o frenar el decline de la función renal, a pesar de iniciar el estudio con un grado más severo de insuficiencia renal.

Los niveles de creatinina sérica aumentaron significativamente después de un año de terapia, mientras que el filtrado glomerular estimado a partir de la talla y de la creatinina no disminuyó hasta los 24 meses en el grupo de pacientes con niveles basales de PTHB < 100 (Tabla VIII). Este ritmo de incremento en la concentración de creatinina aumentó según avanzaba o progresaba la enfermedad renal y coincidió con una mejoría en la talla.

Por el contrario, en los pacientes con más hiperparatiroidismo (PTHB > 100), un aumento de la creatinina sérica y un descenso del FG ocurrió a los 12 meses del tratamiento y gradualmente fue incrementándose hasta el final del estudio (Tabla IX). Estos pacientes presentaron un mayor grado de insuficiencia renal, por lo que sufrieron una progresión más rápida de la misma que estaba relacionado con el descenso natural del filtrado glomerular, y no con hiperfosfatemia ni con una mayor incidencia de hipercalcemia.

### V.3. EFECTO DEL $1\alpha$ -CALCIDOL ORAL EN NIÑOS CON IRC LEVE Y MODERADA

Puesto que una concentración inadecuada de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  por una relativa o absoluta deficiencia de la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa puede alterar la función paratiroidea, es lógico pensar que la administración de derivados hidroxilados de vitamina D en las fases tempranas de la insuficiencia renal pueda prevenir la hiperfunción paratiroidea así como las deformidades esqueléticas y el retraso del crecimiento (143).

El  $1\alpha$ -hidroxicolecalciferol ( $1\alpha$ -calcidol) es uno de los análogos sintéticos potentes de la vitamina D más disponible para uso clínico, sin embargo, el hecho de que pueda alterar el curso natural de la insuficiencia renal, ha sido principalmente utilizado en la enfermedad ósea renal en pacientes con IRC severa y en diálisis (144,145).

Nuestro estudio pretende evaluar el efecto combinado del  $1\alpha$ -calcidol y del carbonato cálcico oral en dos grupos de pacientes pediátricos con IRC leve (FG:50-75) y moderada (FG:30-49) con semejante tiempo de evolución y sin diferencia en su nefropatía de base.

Los pacientes con FG:30-49 iniciaron el tratamiento con dosis de  $1\alpha$ -calcidol mayores ( $10.6 \pm 3.2$ ; 4.6-16.5 ng/K/día) que el grupo con FG:50-75 ( $6.7 \pm 2.9$ ; 5.3-10.8 ng/K/día). Esta dosis media inicial de  $1\alpha$ -calcidol en los pacientes con FG:30-49, indujo un incremento significativo en los niveles de calcio iónico a los 4 y 8 meses que no se reflejó en el calcio total (Fig. 19 y 20). Un estudio realizado en niños con IRC tratados con  $1\alpha$ -hidroxivitamina D observó que la concentración de calcio iónico reflejaba el verdadero estado del calcio, frente a la determinación del calcio total en estos pacientes urémicos (120).

6 de los 8 pacientes estudiados en nuestro grupo con menos filtrado necesitaron aumentar las dosis de  $1\alpha$ -calcitriol (9-17ng/K/día).

Durante los primeros 12 meses del estudio, en los pacientes con FG:30-49 se registraron 4 episodios de hipercalcemia considerándose un  $\text{Ca}^{++} > 1.35\text{mmol/L}$  y sólo 1 episodio para un  $\text{Ca Total} > 11\text{mg/dL}$  (Fig. 21). De las 4 crisis de hipercalcemia para un  $\text{Ca}^{++} > 1.35$ , 3 estaban asociadas a una dosis mayor de 9 ng/K/día. Sin embargo, Eke y Winterborn (129) no observaron ningún episodio de hipercalcemia según el calcio total en 16 niños con IRC (FG:20-50ml/min/1.73m<sup>2</sup>) tratados con 10 ng/K/día de  $1\alpha$ -calcitriol e hidróxido de aluminio durante 1 año. En otro estudio realizado en 72 pacientes adultos (aclaramiento de creatinina: 15-50mL/min), 10 pacientes sufrieron media hipercalcemia considerando un CaT entre 10.4-12 mg/dL y 4 pacientes tuvieron una hipercalcemia severa para un CaT > 12mg/dL durante 2 años tratados con 0.25-1ug por día/70Kg peso (146).

Tras 12 meses de nuestro estudio, un ajuste en la dosis de  $1\alpha$ -calcitriol corrigió la hipercalcemia y durante el segundo año de tratamiento no se registró ninguna crisis de hipercalcemia.

En el grupo de pacientes con un FG:50-75, se registraron 2 episodios de hipercalcemia considerando un  $\text{Ca}^{++} > 1.35\text{mmol/L}$  y solamente 1 crisis para un CaT > 11 mg/dL durante el primer año de tratamiento (Fig. 22). Estos episodios estaban asociados a una dosis de  $1\alpha$ -calcitriol mayor de 9ng/K/día, ya que 3 de los 7 pacientes necesitaron iniciar el tratamiento con dosis mayores de 9 ng/K/día. Tras disminuir la dosis, no se produjeron más hipercalcemias.

Los niveles de PTH eran considerablemente suprimidos por el  $1\alpha$ -calcitriol a los 4 meses del tratamiento en ambos grupos de pacientes con FG > 30 (Fig. 23). Esta reducción marcada en la PTH también es observada en niños (129) a los 6 meses de tratamiento con 10 ng/K/día y en pacientes adultos (147) tratados durante

3 meses con 0.55ug/día de  $1\alpha$ -calcidiol.

Los pacientes con un FG:30-49 tenían niveles basales de PTH más elevados, y a los 12 meses del tratamiento la caída de la PTH fue del 40% frente al 30% en los pacientes con FG:50-75 (Fig. 24). Sin embargo, Eke y Witenborg (129) en un grupo de niños con IRC observaron un incremento de la PTH a los 12 meses coincidente con una dosis media de  $1\alpha$ -calcidiol de 8,75 ng/K/día, y consideraron que dosis menores de 10 ng/K/día no son suficientes para mantener suprimida la PTH. Al incluir en su serie pacientes con FG más severo (20-50 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), tal vez iniciaban el tratamiento con niveles más altos de PTH que en nuestro estudio.

Al final del tratamiento (24 meses), el descenso de la PTH era mayor en los pacientes con FG:30-49 (35%) respecto del grupo con menos afectación renal (32%).

En nuestra serie de niños, la restricción del fosfato en la dieta no era tan severa como para mantener los niveles de fósforo en un rango normal después de recibir  $1\alpha$ -calcidiol, por lo que mantuvimos a los pacientes con carbonato cálcico. Sin embargo, una dieta más restrictiva de fosfato en el grupo de pacientes con FG:50-75, permitió el uso de una dosis relativamente media de carbonato cálcico (44-207 mg/K/día), y los niveles de fósforo se mantuvieron dentro del rango normal (3.5-5.5mg/dL) (Fig. 25).

Los pacientes con un FG:30-49 necesitaron dosis más elevadas de carbonato cálcico (75-460mg/K/día) durante todo el tratamiento para mantener los niveles de fósforo constantes (Fig. 25). Este aporte mayor de carbonato cálcico no contribuyó a ningún episodio de hipercalcemia al igual que ha sido descrito en pacientes adultos (148).

La actividad de la fosfatasa alcalina ligeramente disminuyó o se mantuvo durante los primeros 12 meses de tratamiento, para después incrementarse hasta el final del estudio en ambos grupos de pacientes, siendo este aumento mayor

significativamente en los pacientes con FG:30-49 (Tabla XI y XII). Los niveles de 25(OH)D<sub>2</sub> se mantuvieron estables a lo largo de todo el tratamiento.

Uno de los efectos adversos del tratamiento continuado con derivados hidroxilados de vitamina D en pacientes con IRC moderada, y sobre todo en niños, es su posible aceleración en la progresión de la insuficiencia renal. Sin embargo, se desconoce si este efecto deletereo es una consecuencia de la hipercalcemia o a un efecto directo de la vitamina D.

Algunos estudios en niños han descrito un deterioro en la función renal asociado al tratamiento con 1 $\alpha$ -calcidol en pacientes con IRC moderada y severa (106,142,149). Debe destacarse, que en estos estudios se utilizan dosis de 1 $\alpha$ -calcidol superiores a 0.50ug/día, del orden de 1 a 3 microg/70Kg peso (14-42ng/K/día). Sin embargo, otros estudios en niños (129) y adultos (150) con IRC, y con dosis más pequeñas de 1 $\alpha$ -calcidol no han observado este efecto adverso.

En nuestro estudio, no observamos deterioro de la función renal atribuible al tratamiento en ambos grupos de pacientes. El ritmo de progresión de la IRC fué valorado mediante el cociente de la creatinina plasmática (1/Cr) en el tiempo. La tendencia en la caída de la función renal durante el tratamiento no cambió respecto de la observada en estos niños dos años antes recibiendo carbonato cálcico en ambos grupos (Fig. 26 y 27).

Además, el descenso del inverso de la concentración de Cr (1/Cr) durante el tratamiento con 1 $\alpha$ -calcidol en ambos grupos con FG > 30, no era diferente del ocurrido en estos mismos niños dos años antes sin tratamiento.

En los pacientes con FG:30-49 y con FG:50-75, se observaron pequeñas fluctuaciones en la concentración de creatinina y en el filtrado glomerular a lo largo de los 2 años de tratamiento con 1 $\alpha$ -calcidol (Tabla XI y XII), como resultado de la progresión natural de la insuficiencia renal

#### V.4. EFECTO DEL $1\alpha$ -CALCIDOL ORAL EN NIÑOS CON IRC AVANZADA

El desarrollo de la enfermedad ósea y la resistencia de cada paciente al tratamiento con vitamina D puede resultar de una disminución endógena del colecalciferol al  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , debido en parte a una pérdida del tejido renal, y en parte a una hiperfosfatemia. Por lo tanto, la administración de calcitriol o de su análogo más fácilmente sintetizado ( $1\alpha$ -calcidol) en dosis fisiológicas podría aminorar las anormalidades observadas en el hueso (151,152). Se ha descrito que el retraso del crecimiento es muy frecuente en niños con función renal reducida, y representa un importante problema cuando la enfermedad renal es adquirida en los primeros años de la vida o es congénita (153).

Nuestro estudio pretende evaluar el efecto combinado del  $1\alpha$ -calcidol y del carbonato cálcico oral en un grupo de niños prepuberales con IRC avanzada ( $\text{FG} > 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) y con diferente grado de hiperparatiroidismo ( $\text{PTHb} < \text{y} > 100 \text{pg}/\text{mL}$ ) al inicio del tratamiento.

Durante los dos años de tratamiento, los pacientes con niveles basales de  $\text{PTH} > 100\text{pg}/\text{mL}$  necesitaron dosis de  $1\alpha$ -calcidol más elevadas que los pacientes con menos hiperparatiroidismo ( $\text{PTHb} < 100$ ). En este último grupo, el tratamiento se inició con una dosis media de  $10.0 \pm 2.9$  ( $5.5$ - $13.9$ )  $\text{ng}/\text{K}/\text{día}$  (Tabla XIV). Durante estos 4 meses, los niveles de PTH descendieron significativamente (30%) y se registró un episodio de hipercalcemia considerando un calcio iónico  $> 1.35$  y ninguno para un calcio total  $> 11\text{mg}/\text{dL}$ . En un estudio realizado en 29 pacientes adultos con IRC severa recibiendo  $0.55\text{ug}/70\text{Kg}$ -peso de  $1\alpha$ -calcidol durante 3 meses, observaron un porcentaje de descenso en la PTH semejante y ninguna hipercalcemia determinando los niveles de calcio total (147).

En nuestro estudio, a partir de los 4 meses de tratamiento, la dosis de  $1\alpha$ -calcitriol se incrementaron progresivamente hasta los 12 meses, lo que indujo un aumento significativo en los niveles de calcio iónico, mientras que el calcio total solamente experimentó un ligero aumento (Fig. 28 y 29).

Durante los primeros 12 meses de tratamiento, se registraron 10 episodios de hipercalcemia (incidencia: 1 episodio cada 9.6 meses-pacientes) considerando un calcio iónico  $>1.35$  (Fig. 30) y solo 5 para un calcio total  $>11$  mg/dL (incidencia: 1 episodio cada 19.2 meses-pacientes). De los 10 episodios de hipercalcemia según el calcio iónico, 9 estaban asociados a una dosis de  $1\alpha$ -calcitriol mayor de 12-13 ng/K/día (Fig. 30). Nuestra incidencia resulta baja si la comparamos con un estudio realizado en 15 pacientes adultos recibiendo  $1\alpha$ -calcitriol (0.5-2  $\mu$ g/70 kg peso) donde la hipercalcemia ocurrió 24 veces en 9 de los 15 pacientes de su serie (154).

Tras 12 meses de estudio, un ajuste en la dosis de  $1\alpha$ -calcitriol aunque no corrigió totalmente la hipercalcemia, disminuyó el número de episodios a 4 considerando un calcio iónico  $>1.35$  mmol/L y no se registró ninguna hipercalcemia para un calcio total  $>11$  mg/dL. Kanis (141) en 4 adolescentes con IRC severa recibiendo  $1\alpha$ -calcitriol (1-2  $\mu$ g/día) durante 2 años observó hipercalcemia en dos pacientes considerando un calcio total  $>10.5$  mg/dL.

A lo largo del tratamiento, los niveles de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  y de fosfatasa alcalina prácticamente no se modificaron, aunque la concentración de FA era más elevada en el grupo de niños con niveles de PTHb  $>100$  pg/mL (Tabla XIV y XV).

El grupo de pacientes con hiperparatiroidismo más severo (PTHb  $>100$ ) iniciaron el estudio con dosis mayores de  $1\alpha$ -calcitriol ( $22.4 \pm 5.9$  ng/K/día), pero solamente se registraron 5 episodios de hipercalcemia considerando un  $\text{Ca}^{++} >1.35$  (Fig. 31) durante los primeros 12 meses del estudio. A medida que se ajustó la dosis de  $1\alpha$ -calcitriol, los pacientes corrigieron totalmente la hipercalcemia.

Se observó una reducción marcada en los niveles de PTH en respuesta al  $1\alpha$ -calcidol en ambos grupos de pacientes (Fig. 32). La efectividad de nuestra terapia para suprimir la PTH puede ser debida a la utilización de un ensayo para PTH intacta, que proporciona una medida más directa de la secreción de PTH ya que no detecta los fragmentos inactivos de la misma. Otros estudios pueden haber alcanzado la misma supresión con  $1\alpha$ -calcidol oral, sin embargo el uso de un ensayo menos efectivo podría haber oscurecido ésta reducción (141). Alternativamente, el efecto de una terapia combinada pudo aumentar más la absorción intestinal de calcio y mantener los niveles de calcio iónico y total en el límite alto de la normalidad.

A los 12 meses de tratamiento, el descenso de la PTH era algo mayor en los pacientes con niveles basales de PTHB < 100 (58%) que en el grupo con PTHB > 100 (50%). Sin embargo, al final del estudio, la caída de la PTH era significativamente mayor en los pacientes con hiperparatiroidismo más severo (62%) que en los pacientes con una PTHB < 100 pg/mL (42%) (Fig. 33).

Las concentraciones de fósforo eran efectivamente controladas con el uso combinado del  $1\alpha$ -calcidol y del carbonato cálcico en ambos grupos de pacientes. Las dosis de carbonato cálcico (100-300mg/K/día) fueron progresivamente aumentadas para mantener los niveles de fósforo entre 3.5-5.5 mg/dL, y de esta forma eliminamos la hiper e hipofosfatemia en nuestros pacientes con FG > 30 (Fig. 34). No observamos ningún episodio de hipercalcemia atribuible al tratamiento con carbonato cálcico, al igual que han descrito otros estudios en niños con IRC tratados con  $1\alpha$ -calcidol y carbonato cálcico (85).

Uno de los inconvenientes del uso de los derivados  $1\alpha$ -hidroxilados de la vitamina D es su posible efecto deletereo en la función renal. La cuestión es si los metabolitos por sí mismos empeoran el curso de la insuficiencia renal o si su efecto adverso es causado por la hipercalcemia. Winterborn (149) describió un incremento más rápido de la concentración sérica de creatinina en 4 pacientes adolescentes



recibiendo de 22-62ng/K/día de  $1\alpha$ -calcitriol cuando lo comparó con valores pretratamiento, y lo asoció a una marcada hipercalcemia. Sin embargo, otros estudios no han observado una aceleración en la progresión de la insuficiencia renal en niños (155) y adultos (156,157) con IRC severa tratados con 0.25-0.50 ug/día de  $1\alpha$ -calcitriol.

En nuestro estudio, no observamos deterioro de la función renal atribuible al tratamiento en ambos grupos de pacientes. En el grupo con PTHB < 100, la tendencia en la caída del inverso de la concentración de creatinina (1/Cr) en el tiempo antes y durante el tratamiento con  $1\alpha$ -calcitriol no cambió (Fig. 35 y 36). El descenso porcentual de la función renal (1/Cr) durante el tratamiento tampoco mostró diferencia significativa en estos mismos pacientes sin  $1\alpha$ -calcitriol.

Sin embargo, en los niños con PTHB > 100 pg/mL, el porcentaje de descenso de la función renal durante los 24 meses de tratamiento fue mayor ( $p < 0.05$ ) que en estos mismos pacientes 24 meses sin  $1\alpha$ -calcitriol. Además, se observó un cambio de la tendencia en la caída de la función renal en el tiempo a los 8 meses de tratamiento manteniéndose estable hasta el final del mismo (Tabla XVI). Nos cuestionamos, si el control del hiperparatiroidismo secundario a partir de este punto haya podido contribuir a mantener la caída en el ritmo de la insuficiencia renal.

La concentración de creatinina se incrementó gradualmente, pero no fue significativo hasta los 16 meses de tratamiento, y el filtrado glomerular estimado a partir de la talla y de la creatinina solo disminuyó significativamente al final del estudio (24meses) en los pacientes con PTHB < 100 (Tabla XIV). Por el contrario, en el grupo con hiperparatiroidismo más severo, un aumento de la creatinina y un descenso del filtrado glomerular ocurrió a los 8 meses del tratamiento (Tabla XV). Este aumento no estaba relacionado con hiperfosfatemia ni hipercalcemia, y eran el resultado del curso espontáneo de la enfermedad renal. Además, estos pacientes tenían un grado mayor de insuficiencia renal que explicaría una progresión más rápida de la función renal.

## **V.5. EFECTO DEL CALCITRIOL EN EL RITMO DE CRECIMIENTO LINEAL EN NIÑOS PREPUBERALES Y PUBERALES CON IRC MODERADA**

Chan (134) en una serie de 11 niños con IRC severa, describe un efecto beneficioso del calcitriol en el crecimiento. Sin embargo, en todos los niños no se produjo un aumento en la velocidad del crecimiento, por lo que consideró que la edad es un factor clave para explicar estos fracasos, siendo muy raro observar mejoría en la talla por encima de los 12 años.

Algunos estudios en niños prepuberales tratados tempranamente con derivados hidroxilados de la vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) han demostrado una mejoría en el crecimiento (158) y han prevenido la osteodistrofia renal (159).

En nuestro estudio nos planteamos si el ritmo de crecimiento lineal puede ser mejorado cuando el calcitriol es utilizado en niños prepuberales y mayores de 12 años con insuficiencia renal crónica moderada durante 28 meses.

El grupo de niños con una edad menor de 12 años (prepuberales) creció a un ritmo normal durante los primeros 16 meses de tratamiento con calcitriol. Se observó una variación positiva en el Z score de la desviación estandar (Z sDS) de la talla referida a la edad cronológica (Tabla XVII). A partir del 2º año de tratamiento, el Z sDS de la talla disminuyó ligeramente pero no mostró cambios relevantes respecto del periodo basal. En esta serie de niños, el 62.5% de los pacientes no variaron sustancialmente el Z sDS de la talla y el 37.5% perdió de 0.06 a 0.29 sDS durante los 28 meses de tratamiento (Fig. 37). Chan (119) en un estudio randomizado no observó cambios significativos en el Z score DS de la talla durante el tratamiento con calcitriol en un grupo de niños prepuberales con IRC moderada. Aunque había algunos casos de respuesta del crecimiento a la administración de calcitriol, la variabilidad de respuesta era tan extensa que la media para el crecimiento en este

grupo no era diferente del tratado con dihidrocalciferol.

Los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes con IRC moderada y menores de 12 años, con dos etapas comparativas de tratamiento con y sin calcitriol, demostraron que este metabolito no tuvo ningún efecto en variar o incrementar el ritmo de crecimiento lineal, pero sí se mantuvo estable. El incremento del Z sDS de la talla durante el tratamiento con calcitriol prácticamente no se modificó (-0.05) frente a un aumento (+0.14) en estos mismos niños dos años sin calcitriol (Fig. 38).

Por tanto, consideramos que con grados menores de insuficiencia renal, el tratamiento con calcitriol contribuye poco en los cambios de crecimiento y no da origen a una reaceleración del mismo.

En el grupo de pacientes mayores de 12 años de edad, el ritmo de crecimiento lineal disminuyó durante los 28 meses de tratamiento con calcitriol. Se observó una variación negativa del Z score DS de la talla referida a la edad cronológica (Tabla XVII). El 62% de los niños perdieron de 0.22 a 1.40 Z sDS de la talla y el 38% no varió sustancialmente durante el tratamiento (Fig. 37).

Cuando comparamos el ritmo de crecimiento con y sin calcitriol, se observó que el incremento del Z sDS de la talla con calcitriol era de -0.07 y de -0.04 en estos mismos pacientes dos años antes recibiendo solamente carbonato cálcico (Fig. 38).

El crecimiento es un proceso extremadamente sensible y uno de los factores que le dificulta es el retraso en el desarrollo puberal (2años y medio) respecto a los niños normales (160). Schärer (161) describió un retraso en la velocidad estatural durante la pubertad en la IRC y una reducción en la talla adulta.

Así pues, es posible que en muchas ocasiones la multitud de factores que influyen desfavorablemente sobre la talla de estos niños, contrarresten el efecto de la terapéutica con calcitriol en el crecimiento, no habiendo sido posible evitar la pérdida de talla en los niños puberales.

## **V.6. EFECTO DEL CALCITRIOL EN EL RITMO DE CRECIMIENTO LINEAL EN NIÑOS PREPUBERALES CON IRC AVANZADA Y CON DIFERENTE GRADO DE HIPERPARATIROIDISMO**

Las alteraciones del metabolismo fosfocálcico en relación con el hiperparatiroidismo secundario y la deficiencia de calcitriol, pueden constituir factores inductores coadyuvantes del retraso del crecimiento especialmente en niños con IRC severa ó avanzada y osteodistrofia renal severa (162). Dado que el tratamiento convencional con vitamina D, quelantes del fósforo, y/o suplementación de calcio puede parcialmente revertir la osteodistrofia renal, no debería sorprender que el calcitriol, la hormona esencial para la mineralización ósea sea utilizada también para prevenir o paliar el retraso del crecimiento característico de estos pacientes.

En nuestro estudio, evaluamos el efecto combinado del calcitriol y del carbonato cálcico en el ritmo de crecimiento lineal en dos grupos de niños prepuberales con IRC avanzada y con diferente grado de hiperparatiroidismo secundario al inicio del tratamiento, durante 28 meses de seguimiento.

En nuestra serie todos los niños tenían ya una talla por debajo de la media para su edad en el momento de iniciar el estudio. Si esto era debido a una pérdida de talla en la infancia o también a una terapia inadecuada no puede ser deducido desde nuestros resultados. No obstante, parece que ambas causas podrían estar involucradas, al menos en algunos niños.

En el grupo de pacientes con una PTHB < 100pg/mL, se observó una variación positiva significativa en el Z SDS de la talla a lo largo de todo el estudio (Tabla XVIII). Durante el primer año de tratamiento, el Z SDS de la talla aumentó ligeramente (+0.20), pero tras 12 meses de estudio se observó una mejoría en la talla (+0.45) que era estadísticamente significativo respecto del periodo basal.

Rees (163) describió solamente una ligera mejoría en el score de la DS de la talla a los 12 (+0.1) y 24 (+0.3) meses de tratamiento conservador, con carbonato cálcico y calcitriol ó  $1\alpha$ -caldiol (no indica dosis) en 22 niños prepuberales con IRC avanzada ( $FG < 35\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ).

En nuestro estudio, observamos que la mayoría de los niños crecieron a un ritmo normal: el 63% mantuvieron el mismo Z score de la DS de la talla y el 37% ganó 0.5 Z sDS o más, entre el inicio (basal) y el final del estudio (28 meses). Solamente un niño perdió 0.14 score de la DS de la talla (Fig. 39).

Chesney (102) y Chan (134) en una serie de 6 y 11 niños con IRC severa, respectivamente, describen un efecto beneficioso del calcitriol sobre el crecimiento. Además, Chan (134) demostró una aceleración en la velocidad de crecimiento en 6 niños con IRC severa menores de 12 años después de un año de tratamiento con 15-35 ng/K/día de calcitriol.

En nuestro grupo de pacientes con una  $PTH < 100\text{pg}/\text{mL}$ , se observó una aceleración del crecimiento en 4 de los 9 pacientes, los cuales ganaron más de 0.5 sDS durante los 28 meses de tratamiento con calcitriol.

Los resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes ( $PTH < 100\text{pg}/\text{mL}$ ) con dos etapas comparativas de tratamiento con y sin calcitriol también demostraron un efecto beneficioso de ésta terapéutica sobre el ritmo de crecimiento. El incremento del Z sDS de la talla durante el tratamiento con calcitriol fue positivo (+0.41) significativamente frente a una variación negativa (-0.06) de la talla en estos mismos niños dos años antes recibiendo carbonato cálcico (Fig. 40).

No creemos que otros factores a parte de la introducción del calcitriol hayan influido en la mejoría de la talla, pues el resto de las medidas terapéuticas, suplementos de calcio, así como las características de la dieta no variaron sustancialmente durante los periodos de estudio.

El grupo de pacientes con un hiperparatiroidismo más severo ( $PTHb > 100$  pg/mL) no mostró una mejoría en la talla durante los 28 meses de tratamiento con calcitriol. Se observó una variación negativa del sDS de la talla referida a su edad cronológica a lo largo de todo el estudio (Tabla XVIII). El 67% de los pacientes perdieron de 0.2 a 0.4 Z sDS de la talla, y el 33% no varió sustancialmente entre el inicio (basal) y el final del estudio. Solamente un niño ganó 0.25 Z score de la DS de la talla cronológica (Fig. 39).

Sin embargo, en este grupo de estudio no observamos retraso del crecimiento atribuible al tratamiento con calcitriol. El ritmo de crecimiento (Z sDS de la talla) durante el tratamiento con calcitriol no era diferente del observado en estos mismos niños dos años antes recibiendo carbonato cálcico. El incremento del Z score DS de la talla era de -0.06 sin calcitriol y de -0.11 en estos mismos pacientes dos años después recibiendo calcitriol (Fig. 40).

El crecimiento es un proceso extremadamente sensible y está influenciado por una gran variedad de factores, siendo muy difícil establecer con certeza las causas de un crecimiento pobre en estos niños que perdieron talla (score DS) durante el tratamiento.

Dado que nuestros pacientes iniciaron el estudio con niveles de PTH más elevados, es posible que este hiperparatiroidismo más severo que acompaña a una disminución mayor del FG hayan contribuido a empeorar el ritmo de crecimiento en este grupo de niños, contrarrestando el efecto beneficioso de la terapéutica con calcitriol.

Se conoce que la PTH mejora la actividad osteoblástica y osteoclástica en el hueso mineralizado, y puede también promover la diferenciación osteoclástica (164,165). Aunque en la uremia se ha descrito una resistencia a la acción de la PTH caracterizado por una producción disminuida de AMPc, sin embargo, una secreción excesiva de PTH en niños con IRC puede conducir al desarrollo de deformidades

esqueléticas y a un retraso del crecimiento lineal. La duración de la insuficiencia renal hasta la entrada en nuestro estudio, también puede haber limitado el incremento de la talla en este grupo de niños prepuberales con hiperparatiroidismo más severo tratados con calcitriol.

## **V.7. EFECTO DEL $1\alpha$ -CALCIDOL EN EL RITMO DE CRECIMIENTO LINEAL EN NIÑOS PREPUBERALES CON IRC MODERADA**

El retraso del crecimiento es una complicación frecuente durante el curso de la insuficiencia renal crónica en niños antes y durante la diálisis. Sin embargo, son muy pocos los estudios dedicados al crecimiento de niños con IRC antes de inataurarse la diálisis.

Chan (134) y Chesney (102) describen la utilidad del calcitriol y de su análogo ( $1\alpha$ -hidroxivitamina  $D_3$ ) en revertir o atenuar el retraso del crecimiento en niños con IRC severa.

En nuestro estudio, nos planteamos si el ritmo de crecimiento lineal puede ser mejorado cuando el  $1\alpha$ -calcidol es utilizado en niños menores de 12 años (prepuberales) con IRC moderada durante 24 meses de tratamiento.

Este grupo de niños creció a un ritmo normal durante los 2 años de tratamiento con  $1\alpha$ -calcidol. Se observó una variación positiva en el Z score de la desviación estandar de la talla (Z SDS) durante todo el estudio, aunque no mostró diferencia significativa respecto del periodo basal (Tabla XIX). Chan (119) tampoco observó un cambio significativo en el Z SDS en un grupo de niños menores de 12 años con IRC estable tratados con calcitriol. Sin embargo, Langman (158) describe un aumento significativo en la velocidad de crecimiento en 9 niños de 2 a 7 años con IRC moderada después de un año de terapia con  $25(OH)D_3$ .

En nuestro estudio, el 56% de los niños no variaron sustancialmente el Z SDS de la talla y el 44% perdió de 0.19 a 0.84 entre el inicio (basal) y el final (24 meses) del seguimiento (Fig. 41). El tratamiento con  $1\alpha$ -calcidol indujo solamente aceleración del crecimiento en un niño que ganó más de 0.5 Z SDS (1.40).



Los resultados obtenidos en nuestro grupo de pacientes menores de 12 años con IRC moderada con dos etapas comparativas de tratamiento, con y sin  $1\alpha$ -calcidol demostraron que este análogo del calcitriol ( $1\alpha$ -calcidol) no tuvo ningún efecto en acelerar el ritmo de crecimiento lineal. El incremento del Z sDS de la talla durante el tratamiento con  $1\alpha$ -calcidol no cambió (-0.01) frente a un aumento (+0.40) en estos mismos niños 2 años antes sin  $1\alpha$ -calcidol.

Por tanto, consideramos que aunque la talla de estos niños se mantuvo estable e incluso con tendencia a aumentar, el tratamiento con  $1\alpha$ -calcidol contribuye poco en los cambios de crecimiento y no da origen a una reaceleración del mismo.

## **VI. CONCLUSIONES**

1º.- En los niños con insuficiencia renal crónica leve, moderada y avanzada, el tratamiento con calcitriol o  $1\alpha$ -calcidol consigue un buen control del hiperparatiroidismo secundario.

2º.- La incidencia de hipercalcemia durante el tratamiento con calcitriol o  $1\alpha$ -calcidol es más elevada en los grupos con mayor grado de insuficiencia renal y menos hiperparatiroidismo.

3º.- El tratamiento con calcitriol o  $1\alpha$ -calcidol no acelera el deterioro de la función renal.

4º.- El tratamiento con calcitriol incrementa la velocidad de crecimiento en los niños con insuficiencia renal avanzada y niveles de PTH basales inferiores a 100 pg/mL.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. LUCAS RC. On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescent. *Lancet* 1883; 1:993-996.
2. FLETCHER HM. Case of infantilism with polyuria and chronic renal disease. *Proc R Soc Med* 1911; 4:95-100.
3. CHESNEY RW. Treatment of calcium and phosphorus abnormalities in childhood renal osteodystrophy. *Dialysis Transplantation* 1983; 12:270-278.
4. MEHLS O, RITZ E, KREUSSER W, KREMPEIN B. Renal osteodystrophy in uremic children. *Clin Endocrinol Metab* 1980; 9:151-176.
5. SLATOPOLSKY E, MARTIN KJ. Hormona paratiroidea. Metabolismo normal en la insuficiencia renal crónica. En Llach F y Valderrabano (eds). "Insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante renal". Ediciones Norma, Madrid 1990; 179-201.
6. CHESNEY RW, AVIOLI LV. Childhood renal osteodystrophy. En *Pediatric Kidney disease*. Edelman (ed) 2º. Ed. Saunder Co Philadelphia ,1992; 2036-2105.
7. FINE RN. Recent advances in the management of the infants, child and adolescent with chronic renal failure. *Pediatrics in review*. 1990; 11(9): 277-283.
8. CHESNEY RW, DABBAGH S, UERHLING DT, DE LUCA HF. The importance of early treatment of renal bone disease in children. *Kidney Int*. 1985;28(Suppl 17):75-78.
9. STICKLER GB, BERGEN BJ. A review: short stature in renal diseases. *Pediatr Res* 1973; 7:978-982.

10. BROYER M. Chronic renal failure, in Royer P, Habib R, Mathiev H and Broyer M. *Pediatric Nephrol* 1983; 358-394.
11. CHESNEY RW. Treatment of calcium and phosphorous abnormalities in childhood of renal osteodystrophy. *Arnaud CD: Hyperparathyroidism and renal failure. Kidney Int* 1973; 4:89-95.
12. MALLUCHE HM, RITZ E, LANGE HP. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976; 9:355-362.
13. NORMAN ME, MAZUR AT, GRUSKIN AB, BARON R, ANAST C, RASMUSSEN H. Early detection and treatment of renal osteodystrophy (ROD) in children. VII International Congress of Nephrology. Montreal. June 1978; 18-23 (abstr D-29).
14. PORTALE AA, BOOTH BE, HALLARON BP, MORRIS RC JR. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxy-vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73:1580-1589.
15. RITZ E, BOMMER J, KREUSSER W. Management of disturbed calcium metabolism in renal failure. In: *Monoclonal Antibodies and Development in Immunoassay*, Albertine A, Etkins R (eds). Amsterdam, 1981 p 291.
16. SLATOPOLSKY E, CAGLAR S, GARANDOWSKA L, CANTERBURY JM, REISS E, BRICKER NS. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using proportional reduction of dietary phosphorus intake. *Kidney Int* 1972; 2:147-151.

17. SLATOPOLSKY E, BRICKER NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973; 4:141-145.
18. WILSON I, FERSENFELD A, DREZNER MK, LLACH F. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *Kidney Int* 1985; 27:565-573.
19. RITZ E, MALLUCHE HH, KREMPIEN B, TSCHOPE W, MASSRY SG. Pathogenesis of renal osteodystrophy: Roles of phosphate and skeletal resistance to PTH, in Massry SG, Ritz E, Rapado A (eds). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York, Plenum Press, 1978, pp 423-436.
20. PORTALE AA, BOOTH BE, TSAY HC, MORRIS RC JR. Reduced plasma concentration of 1,25 dihydroxyvitamin D in children with moderate renal insufficiency. *Kidney Int* 1982; 21:627-632.
21. ADLER AJ, FERRAN N, BERLYNE GM. Effect of inorganic phosphorus on serum ionized calcium concentration in vitro. A reassessment of the "trade off hypothesis". *Kidney Int* 1985; 28:932-935.
22. TANAKA Y, DE LUCA HF. The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 1973; 154:566-574.
23. LLACH F, MASSRY SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:601-606.
24. LUCAS PA, BROWN RC, WOODHEAD JS, COLES GA. 1,25 dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in advanced renal failure; effect on simultaneous protein and phosphorus restriction. *Clin Nephrol* 1986; 25:7-10.

25. LOPEZ-HILKER S, DUSSO A, RAPP N, MARTIN KJ, SLATOPOLSKY E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 259:F432-437.
26. CHESNEY RW, HAMSTRA AJ, MAZESS RB, ROSE P, DE LUCA HF. Circulating vitamin D metabolite concentrations in childhood renal disease. *Kidney Int* 1982; 21:65-69.
27. TAYLOR A, NORMAN ME. Interrelationship of serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25 dihydroxyvitamin D in juvenile renal osteodystrophy after therapy with 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Metab Bone Relat Res* 1982; 4:255-261.
28. PORTALE AA, HALLORAN BP, MORRIS FC JR. Disordered metabolism of vitamin D in children with moderate renal insufficiency; in Cohn DV, Martin TJ, Meunier PJ (eds): *Calcium Regulation and Bone Metabolism: Basic and Clinical aspects*. Amsterdam, Elsevier, 1987 pp 251-257.
29. CHEUNG AK, MANOLAGAS SC, CATHERWOOD BD, MOSELY CA JR, MITOAS JA, BLANTZ RC, DEFTOS LJ. Determinants of serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D levels in renal disease. *Kidney Int* 1983; 24:104-109.
30. SLATOPOLSKY E, GRAY R, ADAMS HD, LEWIS J, HRUSKA K, MARTIN K, KLAHR S, DE LUCA H, LEMANN J. Low serum levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D are not responsive for the development of secondary hyperparathyroidism in early renal failure (abstract). *Proc Am Soc Nephrol* 1978; 11:99.
31. MALLUCHE MH, WERNER E, RITZ E. Intestinal absorption of calcium and whole-body calcium retention in incipient and advanced renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1978; 1:263-270.



32. RITZ E, SEIDEL A, RAMISCH H, SZABO A, BOUILLON R. Attenuated rise of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> in response to parathyroid hormone in patients with incipient renal failure. *Nephron* 1991; 57:314-318.
33. PRINCE RL, HUTCHINSON JC, RETALLOCK RW. Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988; 37:722-728.
34. PORTALE AA, MORRIS RC. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17:211-220.
35. SILVER J, NAVEH-MANY T, MAYER H. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene in vivo by the rat. *J Clin Invest* 1986; 78:1296-1301.
36. LOPEZ-HILKER S, GALCERAN T, CHAN YL, RAPP N, MARTIN KJ, SLATOLSPOSKY E. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1986; 78:1097-1102.
37. MASSRY S, COBURN J, LEE D, JOWSEY J, KLEEMAN C. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Study in 105 human subjects. *Ann Inter Med* 1973; 78:357-364.
38. LLACH F, MASSRY SG, SINGER FR, KUROKAMA K, KAYE JH, COBURN JW. Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41:339-345.
39. MASSRY SG, TUMA S, DUA S, GOLDSTEIN DA. Reversal of skeletal resistance to parathyroid hormone in uremia: role of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *Kidney Int* 1976;

9:467-474.

40. GALCERAN T, MARTIN JK, MORRISSEY JJ, SLATOPOLSKY E. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D on the skeletal resistance to parathyroid hormone. *Kidney Int* 1987; 32:801-807.

41. RODRIGUEZ M, MARTIN MALO A, MARTINEZ ME, TORRES A, FELSENFELD AJ, LLACH F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure; Role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int* 1991, 40:1055-1062.

42. MERKE J, HUGEL U, GRADZKA I, ZLOTKOWSKI A, BOMMER J, HALL G, RITZ E. Diminished parathyroid 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptors in experimental uremia. *Kidney Int* 1987; 32:350-353.

43. KORKOR AB. Reduced 3H-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the parathyroid of patients with renal failure. *N Engl J Med* 1987; 316:1573-1577.

44. BROWN EM, WILSON KE, EASTMAN RC, PALLOTTA J, MARYNICK SP. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:172-179.

45. DUNLAY R, RODRIGUEZ M, FELSENFELD A, LLACH F. Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis patients. *Kidney Int* 1989; 36:1093-1098.

46. LEWY JE, NEW MI. Growth in children with renal failure. *Am J Med* 1975; 58:65-68.

47. STICKLER GB, BERGEN BJ. A review: short stature in renal disease. *Pediatr Res* 1973; 7:978-982.
48. HEWITT IK, STEFANDIS C, REILLY BJ. Renal osteodystrophy in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Pediatr* 1984; 103:729-734.
49. FOREMAN JW, CHAN JC. Chronic renal failure in infants and children. *J Pediatrics* 1988; 113(5):793-800.
50. SCHÄEFER F, MEHLS O. Renal osteodystrophy in children: Etiology and clinical aspects, in *Endstage Renal Disease in Children*, edited by Fine RN, Gruskin AB, Philadelphia, WB Saunders 1984 pag 227.
51. BETTS PR, MAGATH G. Growth pattern and dietary intake of children with chronic renal insufficiency. *Brit Med J* 1974;II:189-193.
52. KLEINKNECHT C, BROYER M, HUOT D, MARTI-HENNEBERG C, DARTOIS AM. Growth and development of nondialyzed children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1983; 24: S40-47.
53. RIZZONI G, BASSO T, SETARI M. Growth in children with chronic renal failure on conservative management. *Kidney Int* 1984; 26:52-56.
54. RAY PE, HOLLIDAY MH. Growth rate in infants with impaired renal function. *J Pediatr* 1988; 113(3):594-600.
55. POLITO C, GRECO L, TOTINO SF, OPORTO MR, LA MANNA A. Statural growth of children with chronic renal failure on conservative treatment. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:97-102.

56. MEHLS O, RITZ E, GILLI G, HEINRICH U. Role of hormonal disturbances in uremic growth failure. *Contrib Nephrol* 1986; 50:119-129.
57. CHESNEY RW, AVIOLI LV. Childhood renal osteodystrophy. En "Pediatric Kidney Disease". Edelman (ed) 2<sup>a</sup>. Ed. Saunder Co. Philadelphia 1991, 2036-2105.
58. HSU AC, KOOH SW, FRASER D, CUMMING WA, FORNASIER VL. Renal osteodystrophy in children with chronic renal failure: An unexpectedly common and incapacitating complication. *Pediatrics* 1982; 70:742-750.
59. CHAN JCM, OLDHAM SB, HOLICK MF, DE LUCA HF. 1  $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in chronic renal failure. A potent analogue of the kidney hormone, 1,25-dihydroxycholecalciferol. *JAMA* 1975; 234:47-52.
60. CHAN JCM, LOVINGER RD, MAMUNES P. Renal hypophosphatemic rickets: Growth acceleration after long-term treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Pediatrics* 1980; 66:445-450.
61. LANGMAN CB, MAZUR AT, BARON R, NORMAN ME. Sustained improvement in growth velocity and bone histology with 25(OH)D<sub>3</sub> therapy in chronic renal failure. *Pediatr Res* 1980; 15:695-700.
62. BRICKMAN AS, COBURN JW, MASSRY SG, NORMAN AW. 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in normal man and patients with renal failure. *Ann Inter Med* 1973; 80:161-168.
63. MEHLS O, RITZ E, KREMPIEN B, GILLI G, LINK K. Slipped epiphyses in renal osteodystrophy. *Arch Dis Child* 1975; 50:545-554.

64. SALUSKY IB, RAMIREZ JA, OPPENHEIM WL, GALES B, SEGRE GV, GOODMAN WG. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCP. *Kidney Int* 1994; 45:253-258.
65. QUARLES I, LOBAUGH B, MURPHY G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:145-150.
66. SALUSKY IB, GOODMAN WG. Growth hormone and calcitriol of bone formation in renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1995; 48:657-665.
67. POSTEL-VINAY HC, TAR A, CCROSNIER H, BROYER H, RAPPAPORT R, TONSHOFF B, MEHLS O. Plasma growth hormone-binding activity is low in uraemic children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:545-547.
68. FINE RN, KOHAUT EC, BROWN D, BERLMAN AS. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: Report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr* 1994; 124:374-382.
69. SLOOTWEG MC. Growth hormone and bone. *Horm Metab Res* 1993; 25:335-343.
70. BENGTSSON BA, EDEN S, LONN L, KVIST H, STOKLAND A, LINDSTEDT G. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:309-317.
71. SANCHEZ C, GOODMAN WB, BRANDLI D, MURRAY C, CARLTON E, HAHN TJ, SALUSKY IB. Skeletal response to recombinant human growth hormone (rhGH) in children treatment with long-term corticosteroids. *J Bone Miner Res* 1995;

10:2-6.

72. BAKER LRI. Prevention of renal osteodystrophy. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17:240-249.

73. BARSOTTI G, MORELLI E, GUIDUCCI A. Reversal of hiperparathyroidism in severe uremics following very low protein and low-phosphate diet. *Nephron* 1982; 30:310-313.

74. ROSMAN JB, MEIJER S, SWITER WJ, TERWEE P, PIERS BECHT TPM, DONKER AJM. Prospective randomized trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984; i:1291-1296.

75. IHLE BH, BECKER GJ, WHIRWORTH JA, CHARLWOOD RA, KINCAID-SMITH P. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321:1774-1777.

76. MORINIERI P, FOURNIER A, LEFLON A, HERVE M, SEBERT JL, GREGOIRE I, BATAILLE P, GUERIS J. Comparison of  $1\alpha$ -OH-vitamin D<sub>3</sub> and high doses of calcium carbonate for the control of hyperparathyroidism and hyperaluminemia in patients on maintenance dialysis. *Nephron* 1985; 39:309-315.

77. SALUSKY IB, COBURN JW, FOLEY J, NELSON P, FINE RN. Calcium carbonate as a phosphate binder in children on dialysis. *Kidney Int* 1985; 27:185-189.

78. FOURNIER A, MORINIERI P, SEBERT JL. Calcium carbonate, an aluminum-free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia, and hyperparathyroidism in uremia. *Kidney Int* 1986; 29 (Suppl 18): 114-119.

79. SCRIVER CR, FRASER D, KOCH SW. Hereditary rickets; in health, marx, calcium disorders. Clinical Endocrinol vol 2 (Butterwoths, London 1982).
80. FOURNIER A, IDRISSE A, SEBERT JL, GUERIS J, GARABEDIAN H, RENAUD M, WESTED PF. Preventing renal bone disease in moderate renal failure with CaCO<sub>3</sub> and 25(OH)vitamin D<sub>3</sub>. Kidney Int 1988; 33 (Suppl 24):178-179.
81. FOURNIER A, IDRISSE A, SEBERT JL, HERVE H, MARIE A, GALY CI, GUERIS J, GARABEDIAN M. Prevention de l'ostéodystrophie rénale des insuffisants rénaux modérés par le CaCO<sub>3</sub> á des doses non hypercalcémiantes ou calcifédiol. Séminaires d'Uronéphologie, édité par LEGRAIN M, Paris, Masson, 1985, pp 166-181.
82. COHEN SOLAL ME, SEBERT JL, BOUDAILLIEZ B, GARABENDIAN M, FOURNIER A. Non-aluminic adynamic bone disease in non dialyzed uremic patients: A new type of osteopathy due to overtreatment?. Bone 1992; 13:1-3.
83. TSUKAMOTA Y, MORIYA R, NAGABA Y, MORISHITA T, IZUMIDA I, OKUBO M. Effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyroidism in nondialyzed patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1995; 25(6):879-886.
84. CURTIS JR, DE WARDENER HE, GOWER PE. The use of CaCO<sub>3</sub> and phosphate without vitamin D in the management of renal osteodystrophy. Proc EDTA 1970; 7:141-145.
85. ALON V, DAVIDAI G, BENTUR L. Oral calcium carbonate as phosphate binder in infants and children with chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1986; 12:320-325.

86. CLARK AGB, ONER A, WARD G, TURNER DC, RIGDEN SPA, HAYCOCK GB, CHANFTER C. Safety and efficacy of calcium carbonate in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:539-544.
87. FOURNIER A, MORINIERI P, BEN HAMIDA F, ESJER NE, ACHARD JM, WESTEEL PF. Use of alkaline calcium salts as phosphate binders in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 42 (Suppl 38):50-61.
88. SCHILLER LR, SANTA ANA CA, SHIEKH MS. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med* 1989; 320:1110-1113.
89. HENDERSON RG, RUSSEL RGG, LEDINGHAM JGG, SMITH R, OLIVER DO, WALTON RJ, SMALL DG, PRESTON C, WARNER GT. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on calcium absorption, muscle weakness, and bone disease in chronic renal failure. *Lancet* 1974; 1:379-384.
90. SLATOPLOLSKY E, WEERT C, THIELAN J, HORSAT R, HARTER H, MARTIN KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74:2134-2136.
91. KIMURA Y, NAKAYAMA M, KURIYAMA S, WATANABE S, KAWAGUCHI Y, SAKAI O. Pharmacokinetics of active vitamins D<sub>3</sub>, 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients on chronic hemodialysis. *Clinical Nephrol* 1991; 3:72-77.
92. NORMAN M, MAZUR A, GRUSKIN A. A model for clinical research studies of renal osteodystrophy in children. *Arch Inter Med* 1978; 138:866-868.



93. MAZUR AT, NORMAN ME. Effects of 25-OHD<sub>3</sub> on renal function in pediatric patients with chronic renal failure. *Mineral Electrolyte Metab* 1984; 10:351-358.
94. CHESNEY RW. Management of renal osteodystrophy. A comentary. En Kehr KK, Makker SP (ed). *Clinical Pediatric Nephrology*, New York. Mc Graw-Hill Inc 1992; 661-669.
95. SAKHAE K. Management of renal osteodystrophy. *Seminars in Nephrology* 1992; 12:101-108.
96. GOODMAN WG, COBURN JW. The use of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in early renal failure. *Ann Rev Med* 1992; 43:227-237.
97. CHAN JCM, DAHL E. Calcium and parathyroid disorders in children: Chronic renal failure and treatment with calcitriol. *JAMA* 1980; 241:1242-1248.
98. SEBERT JL, FOURNIER A, GUERIS J, FREMONT JF, MARIE P, KUNTZ D, RYCKEWAERT A, MEUNIER P. Limit by hyperphosphatemia of the usefulness of vitamin D metabolites (1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol and 25-OH-cholecalciferol) in the treatment of renal osteodystrophy. *Metab Bone Dis rel Res* 1980; 2:217-222.
99. HORTLING L, FYHRQUIST F, BONSDORFF MV, HOLMBERG P, EDGREN J. Long term 1,25-dihydroxycholecalciferol treatment in renal failure. *Acta Med Scand* 1983; 214:55-60.
100. ROBITAILLE P, MARIE PJ, DELVIN EE. Renal osteodystrophy in children treated with 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>): Histologic bone studies. *Acta Pediatr Scand* 1984; 73:315-319.

101. MASSRY SG. Assessment of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in the correction and prevention of renal osteodystrophy in patients with mild to moderate renal failure: in Norman, Shaefer, Grigoleit, von Herrath, Vitamin D, chemical, biochemical and clinical update. (de Gruyter, Berlin 1985; pp 935-937.
102. CHESNEY RW, MOORTHY AY, EISMAN JA, JAX DK, MAZES RB, DE LUCA HF. Increased growth after long-term oral  $1\alpha,25$ -vitamin  $\text{D}_3$  in childhood renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1978; 298:238-242.
103. RUTHERFORD WE, BLONDIN J, MILLER JP. Chronic progressive renal disease: rate of change of serum creatinine concentration. *Kidney Int* 1977; 11:62-70.
104. NIELSEN ME, ROMER FK, HELSEN F, CHRISTIANSEN MS, HANSEN HE.  $1\alpha$ -hydroxyvitamin  $\text{D}_3$  treatment of nondialyzed patients with chronic renal failure. Effects on bone mineral metabolism and kidney function. *Clin Nephrol* 1980; 13:103-108.
105. CHRISTIANSEN C, RODBRO P, HARTNACK B. Is 1,25-dihydroxy-cholecalciferol harmful to renal function in patients with chronic renal failure ?. *Clin Endocrinol* 1981; 15:229-236.
106. PIERIDIS AM, ELLIS HA, SIMPSON W, COOK D, KERR DNS. The effect of  $1\alpha$ -hydroxyvitamin  $\text{D}_3$  in predialysis renal bone disease. *Clin Endocrinol* 1977; 7 (Suppl):109-116.
107. MASSRY SG, GRUBER H, ARIF SR, SHERMAN D, GOLDSTEIN DA, LETTERI JM. Use of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  in the treatment of renal osteodystrophy in patients with moderate renal failure, in *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, edited by Frame R, Potts J, New York , Excerpta Medica 1983, pag

260-270.

108. COEN G, MAZZAFERRO S, BONUCCI E, BALLANTI P, MASSIMETTI C, DONATO G, LANDI A, TAGGI F. Treatment of secondary hyperparathyroidism of predialysis chronic renal failure with low doses of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>: Humoral and bone histomorphometric results. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12:275-285.

109. BERTOLI M, LUISETTO G, RUFFATTI A, VISO M, ROMAGNOLI G. Renal function during calcitriol therapy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1990; 33:98-102.

110. SAKHAEI K. Management of renal osteodystrophy. *Seminars in Nephrology* 1994; 14(2):210-217.

111. SCHWARTZ GJ, HAYCOCK GB, EDELMAN CM JR, SPITZER A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58:250-255.

112. TANNER JM, WHITEHOUSE RH, TAKAISHI M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. *Arch Dis Child* 1966; 41:613-635.

113. RICHARD H JONES AND BURCE A MOLITORIS. A statistical method for determining the breakpoint of two lines. *Analytical Biochemistry* 1984; 141:287-290.

114. CUNDY TF, HAMDY NAT, KANIS JA. Factors modifying the secretion and action of parathyroid hormone in renal failure. *Contrib Nephrol* 1988; 64:5-15.

115. RITZ E, MATHIAS S, SERDEL A. Disturbed calcium metabolism in renal failure. *Kidney Int* 1992; 42 (Suppl. 38):37-42.

116. CHESNEY RW, HAMSTRA A, JAX DK. Influence of long term oral 1,25 dihydroxyvitamin D in childhood renal osteodystrophy. *Contrib Nephrol* 1980; 16:55-60.

117. SALUSKY IB, FINE RN, KANGARLOO H, GOLD R, PAUNIER L, GOODMAN WG, BRILL JE, GILLI G, SLATOPOLSKY E, COBURN JW. "High doses" calcitriol for control of renal osteodystrophy in children on CAPD. *Kidney Int* 1987; 32:89-95.

118. BAKER LRI, ABRAMS SML, ROE CJ, FAUGERE MC, FANTI P, SUBAYTI Y, MALLUCHE HH. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> administration in moderate renal failure: A prospective double-blind trial. *Kidney Int* 1989;35:661-669.

119. CHAN JCM, MCENERY PT, CHINCHILLI VM, ABITBOL CL, BOINEAU FG, FRIEDMAN AL, LUM GM, ROY III S, RULEY EJ, STRIFFE CF. A prospective, double-blind study of growth failure in children with chronic renal insufficiency and the effectiveness of treatment with calcitriol versus dihydrotachysterol. *J Pediatr* 1994; 124:520-528.

120. LEDERMAN SE, JONHSON A, DILLON MS, TROMPETER RS, BARRAT TM. Serum intact parathyroid hormone and ionised calcium concentration in children with renal insufficiency. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:561-565.

121. GALAN CR, GALAN IR, DEL MOLINO ANTA A, SANTOS RODRIGUEZ F, MALAGA GUERRERO S, CRESPO HERNANDEZ M. Efecto del tratamiento con 1,25 dihidroxivitamin D<sub>3</sub> en niños con insuficiencia renal crónica. *An Esp Pediatr* 1987; 27(5):335-338.

122. COEN G, MAZZAFERRO S, BONUCCI E, BALLANTI P, MASSIMETTI C, DONATO G, LANDI A, SMACCHI A, DELLA ROCCA C, CINOTTI GA, TAGGI F. Treatment of secondary hyperparathyroidism of predialysis chronic renal failure with low doses of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ : Humoral and histomorphometric results. *Mineral Electrolyte Metab* 1986; 12:375-382.
123. BAKER LRI, ABRAMS SML, ROE CJ, FAUGERE MC, FANTI P, SUBAYTI, MALLUCHE HH. Early therapy of renal bone disease with calcitriol: A prospective double-blind study. *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl. 27):140-142.
124. BIANCHI ML, COLANTONIO G, CAMPANINI F, ROSSI R, VALENTI G, ORTOLLANI S, BUCCIANTI G. Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:1595-1599.
125. HEALY MD, MALLUCHE HH, GOLDSTEIN DA, SINGER FR, MASSRY SG. Effects of long-term therapy with calcitriol in patients with moderate renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140:1030-1033.
126. NORDAL KP, DAHL E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(5):929-936.
127. CHRISTIANSEN C, RODBRO P, CHRISTIANSEN MS, HARTNACK B, TRANSBOL I. Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with  $1,25$ -dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 1978; 2:700-703.
128. KANIS JA, CUNDY T, EARNSHAW M, HANDERSON RG, HEYNENS G, NAIK R, RUSSEL RGG, SMITH R, WOODS CG. Treatment of renal bone disease with  $1\alpha$ -hydroxylated derivatives of vitamin  $\text{D}_3$ : clinical biochemical responses. *Q J Med* 1979; 48:289-322.

129. EKE FU, WINTERBORN MH. Effects of low dose  $1\alpha$ -hydroxycholecalciferol on glomerular filtration rate in moderate renal failure. Arch Dis Child 1983; 58:810-813.
130. CASSIDY MJD, KERR NS. The assessment of the patients with chronic renal insufficiency. In: S Cameron, AM Davison, JP Grunfeld, D Dkerr, E Ritz eds. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, 1992: 1149-1172.
131. KANIS J, CUNDY T, NAIK R.  $1\alpha$ -Hydroxyderivates of vitamin D<sub>3</sub> and renal function. Lancet ii 1978; 316-317.
132. CHARBON GA, HULSTAERT PF. Augmentation of arterial hepatic and renal flow by extracted and synthetic parathyroid hormone. Endocrinol 1974; 96:621-626.
133. CHESNEY RW, MOORTHY AV, EISMAN JA, JAX DK, MAZESS RB, DE LUCA HF. Increased growth after long term oral 1 alpha-25-vitamin D<sub>3</sub> in childhood renal osteodystrophy. N Engl J Med 1978; 298:238-242.
134. CHAN JCM, KODROFF MM, LANDWEHR DM. Effects of 1,25dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on renal function, mineral balance and growth in children with severe chronic renal failure. Pediatrics 1981; 68:559-571.
135. MEHLS O. Renal osteodystrophy in children: Etiology and clinical aspects in endstage renal disease in children; edited by Fine RN, Gruskin AB, Philadelphia, W.B. Saunders 1984, pag 227.
136. CHESNEY RW, MEHLS O, ANAST CS, BROWN E, HAMMERMAN MR, PORTALE A, FALLON MD, MAHAN J JR, ALFREY AC. Renal osteodystrophy in children: The role of vitamin D, phosphorus and parathyroid hormone. Am J

Kidney Dis 1986; 7:275-284.

137. HODSON EM, EVANS RA, DUNSTAN CR, HILLS E, WONG SYP, ROSENBERG, ROY LP. Treatment of childhood renal osteodystrophy with calcitriol or ergocalciferol. *Clinical Nephrology* 1985; 24(4):192-200.

138. CHAN JCM, YOUNG RB, ALON U, MAMUNES P. Hypercalcemia in children with disorders of calcium and phosphate metabolism during long-term treatment with 1,25-dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub>. *Pediatrics* 1983; 72:225-233.

139. MASSRY SG. Prevention and treatment of the abnormalities in divalent ion metabolism in renal failure. *Seminars in Nephrology* 1986; 6(2):114-121.

140. MASSRY SG, GOLDSTEIN DA, MALLUCHE MH. Current status of the use of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in the management of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1980; 18:409-415.

141. KANIS JA, HENDERSON RG, HEYNEN G, LEDINGHAM JGG, RUSSEL RGG. Renal osteodystrophy in nondialyzed adolescents: long-term treatment of 1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol. *Arch Dis Child* 1977; 52:473-481.

142. KANIS JA, CUNDY T, EARSNHAW M, HENDERSON RG, HEYNENS G. Treatment of renal bone disease with 1 $\alpha$ -hydroxylated derivatives of vitamin D<sub>3</sub>: clinical, biochemical, radiographic and histological responses. *Q J Med* 1979; 48:289-322.

143. KANIS JA. The use of 1 $\alpha$ -calcitriol in the prevention of bone disease in early renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 4):23-28.

144. TOUGARD L, SORENSEN E, BROCHNER-MORTENSE J, CHRISTIASSEN MS, RODBRO P, SORENSEN AWS. *Controlled trial of 1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. Lancet 1976; i:1044-1047.*
145. FOURNIER A, SEBERT JL, LOEVOET B, DE FREMONT JF, HARDIN JM, LAMBREY G. *Current status of the management of renal osteodystrophy. Proc Eur Dial Transplant Assoc 1978; 15:547-568.*
146. HAMDY NAT, KANIS JA, BENETON MN, BROWN CB, JUTTMAN JR, JORDANS JGM, JOSSE S, MEYRIER A, LINS RL, FAIREY IT. *Effect of alphacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. Br Med J 1995; 310:358-363.*
147. BIRKENHÄGER-FRENKEL DH, POLS HAP, ZEELLENBERG J, EIJGELSHEIM JJ, KORTZ RAM, HÜPSCHER EA, VAN GEELLEN J, VAN BERKUN FNR, BIRKENHÄGER SC. *Effects of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> on various stages of predialysis renal bone disease. Bone and Mineral 1989; 6:311-322.*
148. FOURNIER A, IDRISSE A, SEBERT JL, GALY C, GARABEDIAN M, MORINIERE P, RENAUD H. *Preventing of osteodystrophy by CaCO<sub>3</sub> and nonhypercalcemia doses of 25(OH)vitamin D<sub>3</sub> in patients with moderate renal failure. Kidney Int 1985; 28:241-248.*
149. WINTERBORN ME, MACE PJ, HEATH DA, WHITE RHR. *Impairment of renal function in patients on 1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol. Lancet 1978; 2:150-151.*
150. NAIK RB, CUNDY T, ROBINSON B, RUSSELL RG, KANIS JA. *Effects of vitamin D metabolites and analogues on renal function. Nephron 1981; 28:17-25.*



151. CUNDY T, HAND DJ, OLIVER DO, WOODS CG, WRIGHT FW, KANIS JA. Who gets renal bone disease before beginning dialysis?. *Br Med J* 1985; 290:271-275.
152. HAMDY NAT. The need to treat predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(Suppl 4):19-22.
153. KANIS JA, CUNDY TF, HAMDY NAT. Renal osteodystrophy. *Clin Endocrinol Metab* 1988; 2:193-241.
154. JUTTMANN JR, BIRKENHÄGER-FRENKEL DH, VISSER TJ, KRIMPEN C, BIRKENHÄGER JC. Follow-up of long-term treatment of predialysis renal bone disease with 1- $\alpha$ -hydroxy-derivates of vitamin D. *J Steroid Biochem* 1983; 19:511-516.
155. PIERIDES AM, ELLIS HA, WARD HK, SIMPSON W, KERR DNS. 1- $\alpha$ -hydroxycholecalciferol in renal osteodystrophy. *Calcif Tissue Res* 1977; 22 (Suppl):105-111.
156. FARRINGTON R, VARGHESE Z, MOORHEAD JF. Vitamin D analogues and renal function. *Lancet* 1978; ii:941-948.
157. OKADA K, NAGURA Y, TAKAHASHISET. Influence of 1- $\alpha$ -hydroxyvitamin D (0.25microgramos/dia) and calcium carbonate on patients with chronic renal failure at the predialytic stage. *Jpn J Nephrol* 1989; 31:657-660.
158. LANGMAN CB, MAZUR AT, BARON R, NORMAN ME. 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcifediol) therapy of juvenile renal osteodystrophy: Beneficial effect on linear growth velocity. *J Pediatr* 1982; 100:815-820.

159. CHESNEY RW, HAMSTRA A, JAX DK. Influence of long-term oral 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in childhood renal osteodystrophy. *Contrib Nephrol* 1980; 18:55-71.
160. SCHÄEFER F, GILLIG, SCHÄRER K. Pubertal growth and final height in chronic renal failure. In: Scharer K, ed. *Growth and endocrine changes in children and adolescents with chronic renal failure. Paediatric and adolescent endocrinology. Vol 20.* Basel: S Karger, 1989:59-69.
161. SCHÄRER K. Growth and development of children with chronic renal failure. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1990; 366:90-92.
162. HODSON EM, SHAW PF, EVANS RA, DUNSTAN CR, HILLS EE, WONG SYP, ROSENBERG AR, ROY LP. Growth retardation and renal osteodystrophy in children with chronic renal failure. *J Pediatr* 1983; 103:735-740.
163. REES L, RIGDEN SPA, WARD GM. Chronic renal failure and growth. *Archives of Disease in Childhood* 1989; 64:573-577.
164. KAYE AM, WEISMAN Y, HARELL A, SOMJEN D. Hormonal stimulation of bone cell proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37:431-435.
165. KAJI H, SUGIMOTO T, KANATANI M, MIYAUCHI A, KIMURA T, SAKAKIBARA S, FUKASE M, CHIHARA K. Carboxyl-terminal parathyroidhormone fragments stimulate osteoclast-like cell formation and osteoclastic activity. *Endocrinology* 1994; 134:1897-1904.