

Vol.35 Nº 3 - septiembre 2015

ARTÍCULO ORIGINAL

EVALUACIÓN DEL METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO CÓRTICO-SENSIBLE PRIMARIO EN PEDIATRÍA

EVALUATION OF BONE AND MINERAL METABOLISM IN PRIMARY CORTICOSTEROID-SENSITIVE PEDIATRIC NEPHROTIC SYNDROME

Miguel Liern, Mario Alejandro Mullet Mendoza, Carlos Alberto Manotas Arciniegas, Graciela Vallejo
Servicio de Nefrología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires

RESUMEN

Introducción: El tratamiento esteroide del síndrome nefrótico cortico sensible (SNCS) puede causar alteraciones del metabolismo mineral, prevenibles con calcio y vitamina D. Se llevó a cabo un estudio de cohortes de tipo retrospectivo longitudinal a lo largo de 36 meses. **Objetivos:** 1) Evaluar la relación entre la Dosis Acumulativa de Corticoides (DAC) con la concentración sérica de 25-OH Vitamina D y con el Contenido Mineral Óseo (CMO); 2) Evaluar la relación entre la DAC y el CMO en la Densitometría Mineral Ósea (DMO). **Material y métodos:** Incluimos a pacientes entre 2 años y 12 años con síndrome nefrótico primario cortico-sensible (SNCS) (primer episodio o síndrome nefrótico recaedor o síndrome nefrótico cortico-dependiente), normotensos, eutróficos y con $FG > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$, los cuales se separaron en 3 grupos: GRUPO A: 3 o < recaídas/año GRUPO B: 4 o más recaídas/año, GRUPO C: SNCS, medimos: a) trimestralmente: calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina; b) semestralmente: dosaje de 25-OH colecalciferol, DAC; c) anualmente: DMO en niños > 6 años (puntaje Z y CMO), edad ósea, PTHi. **Resultados:** Evaluamos a 29 pacientes, con una edad media de 4,4 años. La DMO se realizó en 11 pacientes y no hubo diferencias significativas entre los grupos ($p=0,08$). Tampoco hubo diferencias significativas entre la media de la edad cronológica y la edad ósea media ($p 0,3$). La prueba T para evaluar la dosis de 25-OH colecalciferol al aumentar la dosis de Ergocalciferol fue significativa (T:32.4 Q:<0.001). Hubo una correlación significativa entre los tres grupos: entre la dosis de Vitamina D y el dosaje sérico de Vitamina D de 0,9; entre el DAC y la dosis de 25 OH colecalciferol de 0,62 y entre el DAC y el CMO de 0.44. Por último, el aumento promedio en los tres grupos de dosis de vitamina D fue de 1833UI. **Conclusiones:** Observamos una relación entre la DAC e hipovitaminosis D, corregible al aumentar la dosis de Vitamina D.

PALABRAS CLAVE: síndrome nefrótico; vitamina D; corticoides, metabolismo mineral

ABSTRACT

Introduction: Steroid treatment for corticosteroid-sensitive nephrotic syndrome (CSNS) could cause bone and mineral metabolism alterations, preventable with calcium and Vitamin D. **Objectives:** We carried out a preliminary retrospective study along 36 months with the following objectives. 1) To evaluate the relationship between Cumulative Corticosteroid Doses (CCD) and 25-OH Vitamin D serum concentration and with Bone Mineral Content (BMC); 2) To evaluate the relationship between CCD and Bone Mineral Densitometry (BMD). **Materials:** We included patients between 2 and 12 years of age with corticosteroid sensitive primary nephrotic syndrome (CSNS) (first episode, relapsing nephrotic syndrome, corticosteroid dependent nephrotic syndrome) normotensive, eutrophic and $FG > 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, who were divided into three groups: GROUP A: ≤ 3 or <relapses/year, GROUP B: > 4 relapses/year, GROUP C: CSNS, we measured: a) Quarterly: calcemia, phosphatemia, alkaline phosphatase; b) half-yearly: 25-OH cholecalciferol levels, CCD; c) annually BMD in children > 6 years (score Z and BMC), bone age, PTHi. **Results:** We evaluated 29 patients, average age: 4.4 years. The BMD was performed on 11 patients and there were no significant differences among the groups ($p=0.08$). No significant differences were seen between chronologic age and average bone age ($p=0.3$). Change in 25-OH cholecalciferol levels due to the increase of ergocalciferol dose was significant (T:32.4 Q:<0.001). There were significant correlation in the three groups, between Vitamin D dose and Vitamin D serum levels (Pearson correlation $R=0.9$), between CCD and 25 OH cholecalciferol dose: (Pearson correlation $R=0.62$) and between CCD and BMC (Pearson correlation $R=0.44$). Finally, in these three groups the average increase of vitamin D was: 1833IU. **Conclusions:** We found a relationship between CCD and hypovitaminosis D, which could be corrected increasing Vitamin D dose.

KEYWORDS: nephrotic syndrome, vitamin D, steroids, mineral metabolism

INTRODUCCIÓN

La dosis acumulativa de corticoides (DAC) en el tratamiento del síndrome nefrótico cortico-sensible (SNCS) puede causar alteraciones del metabolismo mineral óseo, prevenibles con tratamiento específico (calcio y vitamina D).

La vitamina D y sus metabolitos circulan en el plasma unidos a una proteína transportadora de bajo peso molecular y su empleo terapéutico estaría indicado ante concentraciones séricas insuficientes, lo cual ocasionalmente ocurre en forma conjunta con la aparición de proteinuria masiva, esta podría ser una consecuencia eventual en los pacientes nefróticos, donde la pérdida urinaria de vitamina D está fuertemente asociada con el incremento patológico de la albuminuria¹, dando como resultado una baja concentración sérica de 25-hidroxitamina D y evidenciando una correlación inversa entre la dosis administrada de esteroides y la tasa de recambio óseo, como resultado de ello, los pacientes pueden desarrollar una disminución de la masa esquelética, con reducción de la densidad mineral².

OBJETIVOS

Evaluar la relación entre la DAC y la concentración sérica de 25-OH Vitamina D. Evaluar la relación entre la DAC y el contenido mineral óseo (CMO) en la densitometría mineral ósea (DMO).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se elaboró un informe preliminar de un estudio de cohortes de tipo observacional, retrospectivo, en pacientes con SNCS primario llevado a cabo desde hace 36 meses.

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 2 años y 12 años con síndrome nefrótico primario cortico-sensible (primer episodio o síndrome nefrótico recaedor o síndrome nefrótico cortico-dependiente).
- Eutróficos
- $FG > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- Ecografía renal normal
- Normotensos
- Consentimiento informado y asentimiento, si correspondiera, aprobados y firmados.

Criterios de exclusión

- Utilización de esteroides durante más de 14 días consecutivos en los 3 meses previos al estudio para el tratamiento de cualquier otra patología (asma, patología reumatológica, etc.) o si hubieran recibido medicamentos para la osteoporosis, suplementos de vitamina D y/o calcio en el mismo plazo previo.
- Intolerancia a la medicación corticoide.
- Alteraciones óseas previas al inicio del tratamiento esteroide.
- Presencia de efectos adversos previos o contraindicación al uso de esteroides (infecciones presentes agudas o crónicas)
- Pacientes en tratamiento con anticonvulsivantes
- Pacientes con Tanner > 1.

Criterios de suspensión y cancelación del ensayo:

- Niños con síndrome nefrótico cortico-resistente.
- Incumplimiento de las indicaciones y/o de los tiempos de control.

I. Controles al ingresar al protocolo

1) Examen Clínico:

- Evaluación pondo-estatural: Peso (Pc: percentil para peso/edad) y talla (Pc: percentil para talla/edad).
- Control de tensión arterial (Pc), con esfigmomanómetro y manguito adecuado a peso y edad.
- Registro del estadio de desarrollo puberal (Tanner).

2) Evaluación de edad ósea:

- Radiografía de mano izquierda
- Densitometría ósea columna lumbar, para evaluar:
 - CMO: Puntaje Z igual o menor a -2.0 DS (ajustado para edad, sexo, tamaño corporal y grado de maduración (estadios de Tanner).
 - DMO: Valor de la relación CMO/SC expresada en gr/cm²

II. Controles mensuales

1) Clínicos:

- Evaluación pondo-estatural: Peso (Pc) y Talla (Pc).
- Control de tensión arterial (Pc).

2) En sangre:

- Proteínograma electrofóretico: expresado en gramos/dl.
- Colesterol total, LDL-C, HDL-C, Trigliceridemia: expresado en mg/dl.
- Aclaramiento de creatinina (método de Schwartz, con constante de Barrat correspondiente a sexo y edad): expresada en ml/ min/1.73m².
- Calcemia, fosfatemia: expresados en mg/dl.

3) Control en Orina:

- Proteinuria de 24 hs., expresada en mg/m²/ hora.
- Semestrales y hasta finalizar estudio: dosaje de vitamina D total (25OH D), calcidiol (ng/dl), dosaje de PTHi (pg/ml), fosfatasa alcalina (UI/ml)
- Al mes 12 y al mes 24: absorptiometría radiográfica de fotón doble (DEXA); densitometría mineral ósea (puntaje Z DMO de columna lumbar).

Se utiliza el puntaje Z, ya que los valores de DMO aumentan progresivamente con cada año de edad durante las dos primeras décadas de la vida.

Para calcular el puntaje Z se emplearon los valores controles de la población proporcionados por estudios realizados en controles locales; para una interpretación confiable de los datos, es necesario compararlo con valores normales ajustados por sexo, edad y etapa de pubertad.

Cuantificación de la exposición a los glucocorticoides

Se utilizó la DAC en miligramos por metro cuadrado, recibidos durante el período de estudio.

Se agruparon los pacientes en 3 grupos:

- GRUPO A: 3 o < recaídas/año
- GRUPO B: 4 o más recaídas/año
- GRUPO C: SNCD

Metodología estadística

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (Coef. Corr.) entre la DAC y el dosaje de vitamina D y entre la DAC y CMO.

La Prueba T se calculó para comparar el dosaje medio de 25-OH colecalciferol en el total de la población al aumentar la dosis de Ergocalciferol.

Los resultados se expresaron en medias +/-DS y se consideró significativo $p < 0.05$.

Definiciones operativas

- Síndrome nefrótico primario inicial o de debut: Primer episodio con proteinuria mayor a 40mg/m²/hora, albúmina sérica menor a 2.5 gramos/ml y eventualmente hipercolesterolemia superior al percentil 95.

- Recaída: Proteinuria > a 40 mg/m²/h durante 3 días consecutivos (ISKDC).

- Recaídas frecuentes: Dos o más recaídas en 6 meses o cuatro en 12 meses (ISKDC).

- Recaídas infrecuentes: 1 recaída dentro de los 6 meses del tratamiento inicial o hasta 3 recaídas en un periodo de 12 meses.

- Dependencia: 2 recaídas consecutivas al descender los corticoides o dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión de los mismos.

- Remisión: Proteinuria < 4 mg/m²/h durante 3 días consecutivos (ISKDC)

- Remisión completa: Ausencia proteinuria < 1+ en la tira reactiva, proteína-creatinina en la orina < 0, 2 g/mg o < 4 mg/m²/h durante tres o más días consecutivos.

- Remisión parcial: Proteinuria < 2+, proporción de proteína-creatinina en la orina > 0,2 y < 3.5 g/mg o > 4mg/m²/hora y < 40 mg/m²/h e incremento de los niveles de albúmina sérica > 2.5gr/ml.

- Niveles de Calcidiol (Vitamina D) en sangre: VN > 30ng/ml

Insuficiencia: 29-16ng/ml

Deficiencia moderada: 15-6ng/ml

Deficiencia grave < 5ng/ml

- Radioabsorciometría de fotón doble. El equipo DEXA, determina la cantidad de hueso dividida por el área de estudio, pero también toma en cuenta el espesor del hueso, ya que se mide todo el tejido óseo que aparece en la ventana de medición. La densidad mineral ósea se expresa por área, del segmento de hueso estudiado (columna) en g/cm², las mediciones se "normalizan" por conversión a unidades de desviación Standard (DS). Estas unidades DS se comparan con dos tipos de grupo control y se emplea en pediatría el puntaje Z: número de DS por encima o por debajo del valor promedio de un control normal de igual edad.

- Alteración del metabolismo óseo:

• CMO: Cantidad total de mineral óseo, tomando en cuenta el largo, ancho y el contenido mineral por área, depositado en gramos. Es el gold Standard para evaluar las alteraciones asociadas al déficit de vitamina D.

• Bajo contenido mineral óseo (BCMO) para la edad: Puntaje Z del contenido mineral óseo igual o menor a -2.0 DS (ajustado para edad, sexo, tamaño corporal y grado de maduración (estadios de Tanner).

• DMO: corresponde a la relación CMO/SC (gr/cm²), mide área pero no mide volumen; junto con la osteopenia y la osteoporosis están relacionados con el efecto deletéreo del esteroide.

• Osteoporosis: se define como una puntuación z de la DMO < 2.5 para la edad y el sexo.

• Osteopenia se define como valor de la densidad ósea de la columna lumbar AP (L1 a L4) de 1 SD menos de lo normal para la edad (puntuaciones z).

RESULTADOS

Hasta la fecha cumplieron los 36 meses del estudio, 29 pacientes (12 mujeres), media de edad 4.4 años (r: 2 años-11 años).

La DMO pudo realizarse en los 11 pacientes mayores de 6 años de edad y no encontramos diferencias significativas ni para el CMO ni para el puntaje Z entre los grupos P 0.08.

Tampoco hubo diferencias significativas entre la media de edad cronológica y la media de edad ósea en ninguno de los 3 grupos (p 0.3) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características de la población

PACIENTES	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	P
Número de pacientes	14	9	6	0.07
Edad media (años)	3.8 (r:2años-10años)	4.6 (r: 2.2años-11años)	4.9 (r: 3.5-11 años)	0.3
Sexo (F/M)	4/12	6/3	2/4	0.08
IMC (kg/m ²) promedio30	21 +/-0.1	19+/-0.1	20+/-1.5	0.7
Edad ósea Al finalizar el estudio(años)	2	3	3	0.9

Ref: NS (no significativa), IMC (Índice de Masa Corporal)

La Prueba T para evaluar el dosaje promedio de 25-OH coleciferol en los 3 grupos al aumentar la dosis de Ergocalciferol fue significativa (T: 32.4. P: < 0.001). **TABLA 2**

Tabla 2: Control evolutivo del metabolismo fosfo-cálcico durante el estudio

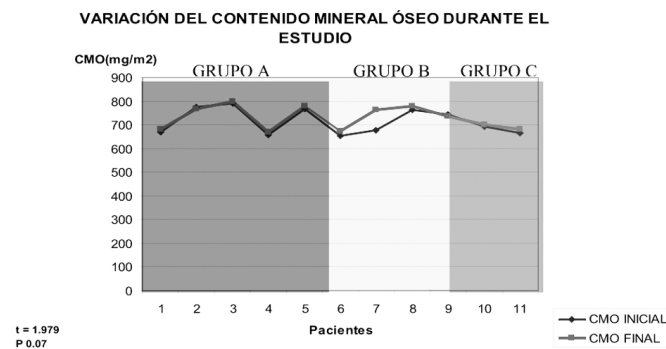
VARIABLES	GRUPO A (14 pacientes)	GRUPO B (9 pacientes)	GRUPO C (6 pacientes)	P
Calcemia (mg/dl)	8.2	7.7	7.4	0.05
Fósforo (mg/dl)	5.5	3.9	4.9	0.07
FAL (mg/dl)	336	402	390	0.09
PTH (pg/ml)	66	71	62	0.08
DAC (mg/m2/año)	5800	6450	7750	0.05
Dosaje de 25-OH coleciferol (ng/ml), administrando 1500UI/día	18	15	18	0.2
Dosis promedio de vitamina D administrada (UI/día)	2500	3000	4000	0.05
Dosaje de 25-OH cole-caciferol(ng/ml) posterior al aumento de la dosis de vitamina D	29	30	32	0.3
Dosis Promedio de carbonato de calcio (mg/kg/día)	58	72	80	0.05
CMO(gr./cm2)	0.80 n : 5 pac.(*)	0.76 n : 3 pac(*)	0.62 n: 3 pac. (*)	0.08
Puntaje Z	-1	-1	-2	0.7

Ref: (*) pacientes mayores de 6 años
DAC (Dosis Acumulativa de Corticoides), CMO (Contenido Mineral Óseo)

Prueba T: 33.2, p. <0.01

Los otros resultados estadísticos fueron los siguientes (**Fig. 1 y 2**).

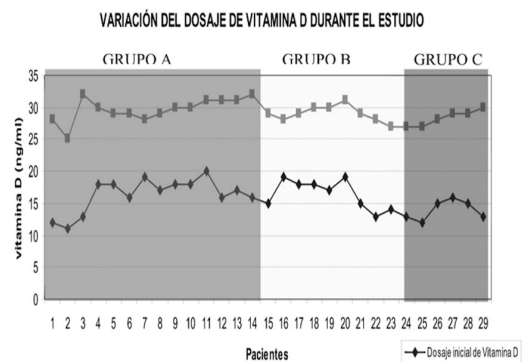
Figura 1



Ref: CMO (Contenido Mineral Óseo)

La variación del CMO se realizó solamente en los pacientes mayores de 6 años

Figura 2



El aumento de la dosis de Vitamina D incrementó significativamente su concentración en sangre, T: 32.4. P: < 0.001

GRUPO A

- Coef.Corr. de Pearson entre dosis de vitamina D y dosaje vitamina D: 0.9 (p<0.04)
- Coef.Corr. de Pearson entre DAC y dosaje de 25 OH coleciferol: - 0.58 (p<0.05)
- Coef.Corr. entre DAC y CMO: - 0.49 (p<0.03)
- Dosis de vitamina D inicial:1500UI
- Dosis de vitamina D final: 3000UI (rango: 1500-3500)

GRUPO B

- Coef.Corr. entre dosis de vitamina D y dosaje vitamina D: 0.9(p<0.02)
- Coef.Corr. entre DAC y Dosaje de 25 OH coleciferol: - 0.59(p<0.04)
- Coef.Corr. entre DAC y CMO: - 0.41(P<0.02)
- Dosis de vitamina D inicial:1500UI
- Dosis de vitamina D final: 3500UI (ranqo: 1500-4000)

GRUPO C

- Coef.Corr. entre dosis de vitamina D y dosaje vitamina D: 0.9(p<0.03)
- Coef.Corr. entre DAC y dosaje de 25 OH colecalciferol: - 0.71(p<0.03)
- Coef.Corr. entre DAC y CMO: - 0.43(P<0.03)
- Dosis de vitamina D inicial:1500UI
- Dosis de vitamina D final: 3500UI (rango: 1500-4000)

DISCUSIÓN

En la población estudiada demostramos que los pacientes con una mayor DAC necesitaron aumentar la dosis de vitamina D y tuvieron una reducción proporcional de la masa ósea, aun en remisión, minimizando de este modo la eventual influencia generada por la pérdida urinaria de 25-hidroxicolecalciferol.

Existen 2 factores identificados que potencialmente pueden alterar el metabolismo óseo en el síndrome nefrótico, el empleo terapéutico de corticoides y la administración inadecuada de calcio con o sin vitamina D 3-4.

Está bien establecido que los glucocorticoides ejercen efectos adversos propios sobre el metabolismo mineral actuando directamente sobre los osteoclastos diferenciados, para extender su vida útil y sobre los osteoblastos para estimular su apoptosis. Estas variables constituyen una causa importante de osteoporosis en pacientes que requieren su uso5-6, coincidentemente con este concepto, se halló una relación entre el aumento de la DAC y la reducción de la masa ósea a través del tiempo de tratamiento.

Algunos de los mecanismos causales descriptos de esta clase de osteopenia son disminución de la absorción intestinal de calcio, posible alteración del metabolismo de la vitamina D y efectos directos sobre las células metabólicamente activas del hueso 7-8; la administración de glucocorticoides no parece sin embargo, ser la única causa aparente de la reducción en la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ por el túbulo renal, la cual permanece intacta en presencia de concentraciones suficientes de su sustrato (25-OH D) 9 y si bien, no están claramente establecidas las causas del defecto de mineralización (homeostasis hormonal de la vitamina D, hormona paratifoidea, terapia corticosteroide, etc.) 10-11, nosotros observamos que aun en el síndrome nefrótico en remisión y suponiendo una pérdida vitamínica no significativa, la insuficiencia de la vitamina D persistió, por lo cual probablemente la actividad esteroide deletérea actúe en estos casos sobre la absorción intestinal de la vitamina D y de persistir este déficit sin corrección a largo plazo, repercutiría eventualmente sobre la mineralización ósea 12.

Por otra parte, aun cuando la suplementación con calcio y vitamina D está indicada en la mayoría de las guías de tratamiento, para los pacientes con síndrome nefrótico, no existen recomendaciones puntuales sobre su administración, ejemplos de estas variaciones terapéuticas lo constituyen por un lado las normas del Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría¹³, indicando dosis de 1000UI/diarias en todos los pacientes bajo tratamiento esteroide y por otro lado las normas de la KDIGO ¹⁴, sugiriendo suplementos con dosis de ergocalciferol (vitamina D₂) durante al menos 6 meses, pero estas directivas están destinadas a personas con FG <60 ml / min y PTH elevada, lo que no está claro sin embargo es, si estas normativas son aplicables a los niños con SNCS con disminución de 25 (OH) D, pero FG y PTH normales.

La deficiencia de vitamina D puede ser un factor causal añadido concomitante y su suplementación junto con el calcio ha demostrado que reduce (aunque no elimina) el riesgo de menor densidad mineral ósea, durante la recaída del síndrome nefrótico 15.

Las diferentes anomalías descriptas en el metabolismo fosfo-cálcico en los pacientes nefróticos en recaída, incluso con filtrado glomerular (FG) conservado (hipocalcemia secundaria a la reducción de la fracción del calcio unida a la proteína y reducción de los niveles circulantes de metabolitos de la 25-hidroxivitamina D e hiperparatiroidismo leve secundario)¹⁶⁻¹⁸.

Por nuestra parte, nosotros encontramos que aquellos pacientes con insuficiencia en los niveles de 25-HO calciferol, requirieron en todos los casos aumentar la dosis administrada para normalizar sus niveles séricos y eso nos lleva a plantearnos la dosis y el tiempo que se deberían suministrar los suplementos vitamínicos, acompañando a los esteroides y al carbonato de calcio.

Se ha descripto que los pacientes con síndrome nefrótico idiopático tienen riesgo de presentar reducción de la masa ósea y que el impacto negativo de la duración del tratamiento con esteroides puede reflejarse sobre el CMO y sobre el puntaje puntaje Z 19 sabemos que los efectos en el metabolismo mineral constituyen una causa importante de osteoporosis ²⁰, por ese motivo realizamos en nuestros niños mayores de 6 años estudios con densitometría mineral ósea para eventualmente planificar las intervenciones terapéuticas apropiadas, ahora bien, dados los objetivos de este protocolo incluimos a pacientes púberes y aunque estamos conscientes que el aumento tanto del contenido mineral como de la densidad mineral ósea solo son lineales en la población pre-púber 21-22, la tasa de adquisición mineral del esqueleto se mantiene bastante equilibrada en ambos sexos, además para aminorar este sesgo estudiamos por separado la densidad mineral ósea y el contenido mineral óseo en mujeres y en varones púberes, adecuando los resultados a las variables antropométricas y de sexo.

Existe una tendencia actual, especialmente a partir de la pubertad, a aumentar el tiempo de tratamiento esteroide 23-26, con un incremento consecuente de la DAC, sin embargo poco o nada se dice al respecto de modificar las dosis de vitamina D e incluso de calcio, por lo cual nosotros a partir de este informe preliminar, nos preguntamos si sería necesario reajustar las dosis vitamínicas y minerales indicadas habitualmente, para mantener el metabolismo fosfo-cálcico y la mineralización ósea dentro de parámetros adecuados.

CONCLUSIONES

Los pacientes con una mayor DAC necesitaron aumentar la dosis de vitamina D, para mantener sus valores dentro de rangos suficientes, aunque la variación del CMO al incrementar la dosis de Vitamina D, no fue significativa. Serán necesarios más pacientes para obtener conclusiones definitivas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freundlich M, Bourgoignie JJ, Zilleruelo G, Abitbol C, Canterbury JM, Strauss J. Calcium and vitamin D metabolism in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1986;108(3):383-7.
2. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics.* 2007;119 Suppl 2:S166-74.
3. Ko'zan C, Ayar G, Orbak Z. Effects of steroid treatment on bone mineral metabolism in children with glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *West Indian Med J.* 2012;61(6):627-30.
4. Belostotsky VI, Mughal MZ, Berry JL, Webb NJ. Vitamin D deficiency in children with renal disease. *Arch Dis Child.* 2008;93(11):959-62.
5. Feber J, Gaboury I, Ni A, Alos N, Arora S, Bell L, et al. Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):751-60.
6. Wetzsteon RJ, Shults J, Zemel BS, Gupta PU, Burnham JM, Herskovitz RM, et al. Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome. *J Bone Miner Res.* 2009;24(3):503-13.
7. Colston K, Williams NJ, Cleeve HJ. Studies on vitamin D binding protein in the nephrotic syndrome. *Clin Chem.* 1985;31(5):718-21.
8. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(3):350-4.
9. Rathi N, Rathi A. Vitamin D and child health in the 21st century. *Indian Pediatr.* 2011;48(8):619-25.
10. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(6):698-706.
11. Biyikli NK, Emre S, Sirin A, Bilge I. Biochemical bone markers in nephrotic children. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(8):869-73.
12. Huang JP, Bai KM, Wang BL. Vitamin D and calcium metabolism in children with nephrotic syndrome of normal renal function. *Chin Med J (Engl).* 1992;105(10):828-32.
13. Comité de Nefrología, Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso de tratamiento del síndrome nefrótico en la infancia. *Arch Argent Pediatr.* 2014;112(3):277-84.
14. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(3):415-26.
15. Papatheou D, Malindretos P, Karaboula Z, Rouso I. Possible Health Implications and Low Vitamin D Status during Childhood and Adolescence: An Updated Mini Review. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:472173.
16. Mittal SK, Dash SC, Tiwari SC, Agarwal SK, Saxena S, Fishbane S. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Kidney Int.* 1999;55(5):1912-9.
17. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20.
18. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28.
19. Ko'zan C, Ayar G, Orbak Z. Effects of steroid treatment on bone mineral metabolism in children with glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *West Indian Med J.* 2012;61(6):627-30.
20. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3441-7.
21. Gordon CM, Baim S, Bianchi ML, Bishop NJ, Hans DB, Kalkwarf H, et al. Special report on the 2007 Pediatric Position Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry. *South Med J.* 2008;101(7):740-3.
22. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(3):521-35, vii.
23. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA. Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(9):868-75.
24. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6):1155-62.
25. Jayantha UK, et al. Prolonged versus standard steroid therapy for children with a relapsing course of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:c99.
26. Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE. Childhood nephrotic syndrome--current and future therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(8):445-58.

Recibido en su forma original: 16 de junio de 2015

En su forma corregida: 30 de agosto de 2015

Aceptación final: 2 de septiembre de 2015

Dra. Graciela Vallejo

Servicio de Nefrología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires

E-mail: gravallojo@hotmail.com