

Alteraciones del metabolismo del calcio en pacientes con nefropatías glomerulares primarias y diferentes grados de proteinuria

J. Martínez-Ara *, M. Pérez Fontán *, G. Balaguer **, P. Catalán **, J. L. Miguel *, A. R. Carmona * y M. E. Martínez **

Servicios de Nefrología * y Bioquímica **. Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

Son bien conocidas las alteraciones del metabolismo del calcio (Ca) y vitamina D en pacientes portadores de síndrome nefrótico (SN), pero no se ha investigado en profundidad la posible existencia de alteraciones similares en pacientes con proteinuria en rango nefrótico sin hipoalbuminemia (PRN) o con nefropatías glomerulares de larga evolución con proteinuria moderada (Pm). Hemos estudiado el metabolismo del Ca en un grupo de 24 pacientes portadores de nefropatías glomerulares primarias con función renal normal, divididos en tres grupos: SN bioquímico y/o clínico (n = 7), PRN (n = 5) y Pm en nefropatías de larga evolución (110 ± 94 meses, n = 12).

En los tres grupos de pacientes se observó un descenso en los niveles séricos de 25OH-colecalciferol (25OH-D); aunque este descenso fue mucho más marcado en el grupo con SN, un alto porcentaje de pacientes con Pm, y sobre todo con PRN, mostró niveles de 25OH-D claramente por debajo o en el límite de depleción de vitamina D. Los tres grupos de pacientes mostraron tendencia a hipocalcemia, con un patrón bioquímico sugestivo de hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en los grupos con Pm y PRN. Ni en el grupo de SN ni en el de PRN se pudieron demostrar niveles aumentados de PTH plasmática. En el grupo de Pm la tendencia a hipocalcemia e HPTS pareció difícilmente justificable, únicamente en base a un descenso moderado en las tasas de 25OH-D. Se hace hincapié en la necesidad de monitorizar el estado del metabolismo del Ca y vitamina D en pacientes con proteinuria importante, así como en aquéllos con nefropatías glomerulares de larga evolución.

Palabras clave: **Nefropatía glomerular primaria. Proteinuria. Metabolismo del calcio. Vitamina D.**

DISTURBANCES IN CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH PRIMARY GLOMERULOPATHIES AND DIFFERENT DEGREES OF PROTEINURIA

SUMMARY

Disturbances in calcium (Ca) metabolism have been frequently reported in patients with nephrotic syndrome (NS), but similar alterations have not been extensively investigated in patients with heavy proteinuria without hypoalbuminemia (NRP), or patients with chronic glomerular nephropathies (GN) and moderate proteinuria (MP). We have studied Ca metabolism in a group of 24 patients with pri-

Correspondencia: Dr. J. Martínez Ara.
Servicio de Nefrología.
C. S. La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid.

mary GN and normal renal function, divided in three groups: NS ($n = 7$), NRP ($n = 5$) and chronic GN (110 ± 94 months) with MP ($n = 12$).

In the three groups low levels of serum 25OH-vitamin D (25OH-D) were detected. Levels were much lower in patients with NS, but a high percentage of patients with NRP and MP showed levels at the lower limit of the normal range or well below the conventional frontier of frank vitamin D deficiency. A tendency to hypocalcemia was seen in the three groups, with a biochemical pattern suggesting secondary hyperparathyroidism (SHPT) in the groups with NRP and MP. Neither in patients with NS nor NRP high plasma PTH levels could be demonstrated. Moreover, the moderate decrease in 25OH-D levels could hardly justify the tendency to hypocalcemia and SHPT in our patients with MP. We emphasize the need to monitor of calcium metabolism in patients with heavy proteinuria, as well as in those with chronic glomerular nephropathies of long duration.

Key words: **Primary glomerulopathy. Proteinuria. Calcium metabolism. 25OH-vitamin D.**

Introducción

Es bien conocida la existencia de alteraciones del metabolismo del calcio (Ca) y vitamina D en pacientes portadores de síndrome nefrótico (SN), aun en presencia de función renal normal¹⁻³. Así, se ha documentado una clara tendencia a hipocalcemia, hipocalciuria, hiperactividad paratiroidea y descenso en los niveles séricos de 25OH-vitamina D (25OH-D)⁴⁻¹², aunque no todas estas alteraciones (tabla I) sean observadas sistemáticamente^{5, 11}. Mucho más controvertida es la posible presencia de niveles plasmáticos bajos de los metabolitos activos del 25OH-D; mientras algunos estudios¹⁰ detectan niveles claramente reducidos, otros^{5, 11-13} encuentran niveles normales.

El eje básico de los trastornos del metabolismo del Ca en el SN parece ser el descenso en los niveles séricos de 25OH-D y sus metabolitos activos, generando hipocalcemia a través de malabsorción intestinal de Ca y resistencia esquelética a la acción de la parathormona (PTH)¹⁻³. Las demás alteraciones descritas en la tabla I serían marginales o secundarias al déficit de vitamina D. La causa principal de este déficit sería el escape renal de 25OH-D y sus metabolitos a través de una barrera glomerular anormalmente permeable, favorecido por el bajo peso molecular (58.000) de su globulina transportadora¹.

Las consecuencias clínicas del déficit de vitamina D y trastornos asociados en el SN, son también objeto de controversia³. Mientras algunos grupos^{11, 12} encuentran signos de osteomalacia y osteítis fibrosa, otros^{4, 5, 9} no detectan las mismas alteraciones, sugiriendo que el descenso en los niveles de 25OH-D no sería lo bastante severo para inducir lesiones óseas⁹ o que la fracción libre del 25OH-D seguiría en niveles normales¹¹.

Mientras las alteraciones del metabolismo del Ca parecen bien estudiadas, aunque con puntos aún oscuros, en el SN poco o nada se sabe de la posible existencia de alteraciones similares en pacientes con

proteinuria importante, pero sin SN clínico o bioquímico, o en pacientes con grados menores de proteinuria, pero mantenida ésta por tiempo prolongado¹⁴, sobre todo si tenemos en cuenta que pérdidas proteicas moderadas pueden acompañarse a medio-largo plazo de depleción de vitamina D en pacientes en diálisis peritoneal¹⁵. Hemos investigado la posible existencia de alteraciones del metabolismo del Ca y vitamina D en un grupo de pacientes portadores de nefropatías glomerulares primarias, con función renal normal y diferentes grados de proteinuria.

Material y métodos

Fueron objeto del estudio 24 pacientes de nuestra población portadora de nefropatías glomerulares primarias, seleccionados en base a función renal normal (aclaramiento de creatinina Ccr mayor de 80 ml/min/1,73 m²), proteinuria estable en los meses inmediatos al estudio, duración mínima de la enfermedad de un año en el grupo de menor proteinuria y ausencia de tratamiento esteoideo en los meses previos al estudio. Los pacientes fueron divididos en tres grupos, según el grado de proteinuria y su repercusión; moderada (0,5-3 g/día) (Pm, grupo 1), en rango nefrótico (mayor de 3 g/día) (PRN, grupo 2) y síndrome nefrótico, bioquímico y/o clínico (grupo 3, SN).

El estudio se realizó en los meses de invierno y primavera, tanto en pacientes como en controles, para atenuar el efecto estacional sobre los niveles de 25OH-D₃¹⁶. Todos los pacientes recibían una dieta de 1 g/día de Ca durante el estudio, siendo por lo demás normal, salvo por restricción salina en hipertensos o portadores de SN clínico. A todos los pacientes se les retiró todo tipo de medicación dos semanas antes del estudio.

Tabla I. Alteraciones del metabolismo del calcio en el síndrome nefrótico

Alteración	Mecanismo	Referencia
Niveles bajos de 250H-D	PERDIDAS RENALES *	(1-3,7-9)
	Aumento en su turn-over	(6,8)
	Cambios en su espacio de distribución	(6)
	Malabsorción intestinal	(6)
	Esteroides	(20)
Niveles bajos de 1,250H-D	PERDIDAS RENALES	(2,10)
	Déficit de sustrato	(1,10)
	Déficit de 1-alfa-hidroxilasa	(1,10)
Niveles bajos de 24,250H-D	Niveles normales	(5,11-13)
	PERDIDAS RENALES	(2)
	Déficit de sustrato	(1)
Hipocalcemia	Niveles normales	(11)
	DESCENSO DEL CALCIO LIGADO A PROTEINAS	(2,19,21)
	MALABSORCION INTESTINAL	(1)
	— Déficit de vitamina D	(12)
	— Edema de pared intestinal	(6)
Hipocalciuria	Resistencia a la PTH	(1,3)
	HIPERACTIVIDAD PARATIROIDEA	(3,4)
Hiperparatiroidismo secundario	SECUNDARIA A RETENCION DE SODIO	(3,22)
	HIPOCALCEMIA	(1,2,10)
	Resistencia a la PTH	(1,10)
	Niveles normales de PTH	(5,11)

* En mayúsculas el mecanismo que se considera más importante.

Tabla II. Población del estudio

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Controles
Número de pacientes	12	5	7	50
Sexo (varones/mujeres)	7/5	4/1	3/4	25/25
Edad (años) *	33 ± 11	31 ± 9	22 ± 5	27 ± 12
Duración de la enfermedad (meses) **	110 ± 94	32 ± 18	38 ± 42	—
Proteinuria (g/día) ***	1,9 ± 0,6	6,1 ± 2,9	8,8 ± 4,0	—
Proteínas totales (g/dl.) ****	6,6 ± 0,4	6,5 ± 0,6	4,7 ± 0,7	6,9 ± 0,5
Albumina **** (g/dl.)	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,5	2,6 ± 0,8	4,2 ± 0,4
Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	124 ± 36	107 ± 24	122 ± 25	—

* p < 0,025 entre los grupos 1 y el 3 y entre el grupo 1 y controles.

** 0,1 > p > 0,05 entre el grupo 1 y cualesquiera de los otros dos.

*** p < 0,005 entre el grupo 1 y cualesquiera de los otros dos.

**** p < 0,005 entre el grupo 3 y cualesquiera de los otros tres.

Tabla III. Resultados I

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Controles
Calcio total (mg/dl.)	8,5 ± 0,5	8,3 ± 0,4	7,2 ± 0,6*	9,0 ± 0,4*
Calcio iónico (mg/dl.)	4,6 ± 0,3** (n=7)	4,7 ± 0,2 (n=3)	4,6 ± 0,2 (n=3)	4,9 ± 0,1**
Fósforo (mg/dl.)	2,6 ± 0,5	2,7 ± 0,3	3,6 ± 0,5*	3,4 ± 0,5*
Magnesio (mg/dl.)	2,0 ± 0,3	1,8 ± 0,2	2,0 ± 0,4	1,9 ± 0,2
Parathormona (mU/ml.)	2,7 ± 0,8***	3,7 ± 2,5	2,2 ± 0,6	2,2 ± 0,4***
250H-D (mg/ml.)	16,6 ± 6,6**	13,1 ± 8,2**	3,7 ± 2,1*	21,5 ± 8,2**

* Diferencia significativa respecto a cualesquiera de los otros grupos.

** p < 0,05.

*** p < 0,01.

Sirvieron como controles 50 personas sanas, de similar distribución por edad y sexo al grupo de estudio, con dieta de 1 g/día de Ca. En la tabla II se resumen las características de los grupos estudiados. Todos los pacientes dieron su consentimiento expreso para la realización del estudio.

El grupo 1 incluía cuatro nefropatías membranosas (NM), tres hialinosis focales, cuatro glomerulonefritis (GN) mesangioproliferativas (GNPMg) y una GN

membranoproliferativa tipo I (GNMP). El grupo 2 incluía dos NM, dos GNPMg y una GNMP. El grupo 3 incluía dos NM, dos GNMP y tres pacientes con mínimos cambios glomerulares.

Se determinó en pacientes y controles: Ca y magnesio (Mg) en sangre y orina (absorción atómica), creatinina sérica y en orina (Owen), proteínas totales en sangre (Biuret) y orina (sulfosalicílico), albúmina sérica (verde de bromocresol), fósforo en sangre y

Tabla IV. Resultados I

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Controles
IE de Ca* (mg/100 FG)	0,06 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0,02 ± 0,01	0,08 ± 0,02
IE de Mg** (mg/100 FG)	0,04 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,05 ± 0,02
TmP*** (mg/100 FG)	2,3 ± 0,5	2,9 ± 0,8	4,3 ± 0,8	3,4 ± 1,3
RTP**** (%)	85,8 ± 6,4	84,8 ± 3,3	93,6 ± 2,6	88,5 ± 3,8
EF de Na***** (%)	0,55 ± 0,34	0,73 ± 0,34	0,19 ± 0,12	—

* p < 0,01 entre cualquier grupo y controles; p < 0,005 entre 1 y 3; p < 0,05 entre 2 y 3.
 ** 0,1 > p > 0,05 entre el grupo 1 y controles.
 *** p < 0,01 entre los grupos 1 y 3 y entre el grupo 1 y controles.
 **** p < 0,025 entre los grupos 1 y 2 y el grupo 3; 0,1 > p > 0,05 entre los grupos 1 y 2 y los controles; p < 0,01 entre el grupo 3 y controles.
 ***** p < 0,001 entre el grupo 3 y cualesquiera de los otros dos.

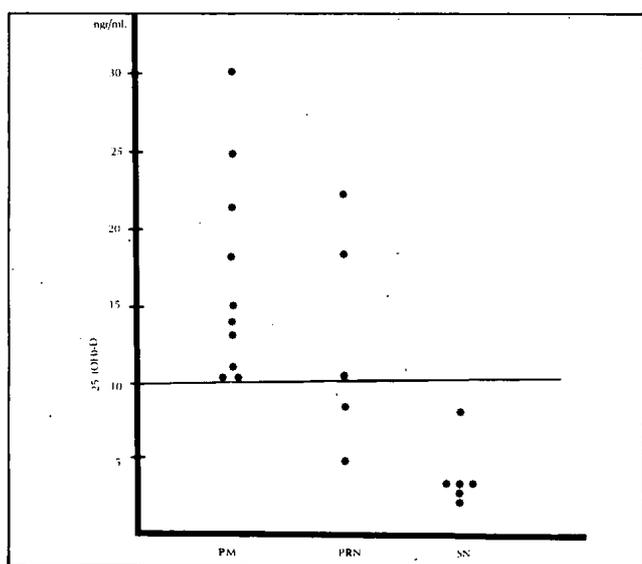


Fig. 1.—Niveles séricos de 25OH-D en los tres grupos de pacientes. La línea horizontal señala el nivel por debajo del cual parece existir déficit de vitamina D^{16, 18}.

orina (Fiske Subbarow), Ca iónico (calcímetro ICA 1), así como ionograma completo en sangre y orina, y gases sanguíneos. Los niveles de 25OH-D se cuantificaron por competición proteica (Bühlmann), previa extracción y purificación por HPLC (coeficiente de variabilidad interensayo del 12 %). La PTH en plasma se cuantificó por RIA, con un antisuero específico para la región 35-84 de la molécula; el método tiene un coeficiente de variabilidad interensayo del 10 %, detecta niveles en el 100 % de la población normal y muestra valores elevados en el 95 % de los hiperparatiroidismos probados quirúrgicamente.

Asimismo, se calcularon los índices de excreción (IE) de Ca y Mg por 100 ml/min. de filtrado glomerular (FG) y la excreción fraccionada de Na (EF de Na), así como la resorción tubular de fosfatos (RTP) y el transporte máximo de fosfato (TmP) en relación a FG, mediante el nomograma de Walton y Bijvoet¹⁷.

Los métodos estadísticos utilizados fueron el test de la t de Student para datos no pareados, el test de Mann-Whitney y el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Resultados

Se recogen en las tablas III y IV y figura 1. En los tres grupos de pacientes se pudo objetivar un descenso en las cifras de Ca total respecto a controles, siendo la hipocalcemia más marcada en el grupo de pacientes con SN. El número insuficiente (tabla III) de determinaciones de Ca iónico no permitió conclusiones firmes sobre los grupos 2 y 3, aunque ambos mostraban tendencia a hipocalcemia; sí se pudieron constatar niveles bajos en el grupo 1 (p < 0,05 respecto a controles). Asimismo, los grupos 1 y 2 mostraron tendencia a hipofosforemia, con cifras significativamente más bajas que el grupo 3 o controles. No se observaron alteraciones relevantes en la magnesemia.

El grupo 1 mostró valores de PTH ligera, pero significativamente (p < 0,01) elevados respecto a controles. En el grupo 2 una considerable dispersión desprovino de significación a un valor medio elevado. El grupo 3 mostró valores de PTH rigurosamente normales (tabla III).

Los niveles de 25OH-D estaban reducidos en los tres grupos (tabla III), aunque, como era de esperar, los valores más bajos se observaron en el grupo 3. Sin embargo, tres pacientes del grupo 1 y otros tres del grupo 2 mostraron niveles de 25OH-D claramente reducidos o al menos en el límite de lo que se considera depleción de vitamina D^{16, 18}.

El IE de Ca apareció significativamente reducido en los tres grupos de pacientes respecto a controles (p < 0,01), aunque el grupo 3 mostró de largo los valores más bajos (tabla IV). No se observaron alteraciones relevantes en el IE de Mg, salvo tendencia no significativa a hipomagnesiuria en el grupo 1. El TmP estaba claramente reducido en el grupo 1 y mostraba tendencia no significativa a estar elevado en el grupo 3. En cambio, la RTP aparecía significativamente elevada en el grupo 3 y sólo mostraba tendencia a estar reducida en los grupos 1 y 2. La EF de Na era claramente más baja en el grupo 3 que en los otros dos.

Ningún paciente presentaba alteraciones hidroelectrolíticas o ácido-básicas de interés en el momento del estudio. El pH arterial era 7,41 ± 0,05, 7,41 ± 0,05 y 7,43 ± 0,02 y el bicarbonato en san-

gre arterial $23,2 \pm 2,1$, $23,3 \pm 2,2$ y $23,8 \pm 1,5$ para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

En conjunto, el grupo 1 mostró clara tendencia a hipocalcemia, hipofosforemia, hiperactividad paratiroidea y niveles moderadamente reducidos de 250H-D, así como hipocalciuria, hiperfosfatúria y ligera tendencia a hipomagnesiuria. El grupo 2 mostró también tendencia a hipocalcemia e hipofosforemia, así como niveles claramente bajos de 250H-D; no se pudo establecer descenso en el Ca iónico o hiperactividad paratiroidea, probablemente por insuficiencia de la muestra en gran parte; se pudo objetivar asimismo hipocalciuria y ligera tendencia a hiperfosfatúria. El grupo 3 mostró hipocalcemia e hipocalciuria francas, así como déficit severo de 250H-D; no se pudo demostrar hipofosforemia o aumento en las cifras de PTH plasmática y sí tendencia a hiperfosfatúria; la EF de Na se mostró severamente reducida.

Para el grupo global de pacientes se pudo establecer correlación entre la intensidad de la proteinuria y: albúmina sérica ($r = 0,57$, $p < 0,01$), 250H-D ($r = -0,39$, $p = 0,05$), IE de Ca ($r = -0,46$, $p < 0,05$), TmP ($r = 0,59$, $p < 0,05$) y duración de la enfermedad ($r = -0,44$, $p < 0,05$). Los niveles de 250H-D mostraron además correlación con albúmina sérica ($r = 0,39$, $p = 0,05$) e IE de Ca ($r = 0,41$, $p < 0,05$). También el TmP mostró correlación con albúmina sérica ($r = -0,61$, $p < 0,05$) e IE de Ca ($r = -0,62$, $p < 0,05$). La EF de Na mostró correlación con IE de Ca ($r = 0,65$, $p < 0,01$) e IE de Mg ($r = 0,52$, $p < 0,05$) y tendencia, no significativa, a correlacionarse con TmP ($r = -0,62$, $0,1 > p > 0,05$).

Discusión

Nuestro estudio demuestra que las alteraciones del metabolismo del Ca, que tradicionalmente se han relacionado con el SN, pueden aparecer también en pacientes con proteinuria importante pero sin hipoalbuminemia y en pacientes con nefropatías glomerulares con proteinuria moderada, pero con un tiempo largo de evolución. Los cambios fueron, sin embargo, de diferente intensidad y hubo diferencias cualitativas de interés.

El grupo de pacientes con SN mostró una depleción severa de 250H-D, con la totalidad de los pacientes por debajo del límite que convencionalmente señala depleción de vitamina D^{16, 18} (fig. 1). Aunque las cifras bajas de Ca total en el SN parecen básicamente debidas a la hipoproteinemia¹⁹, el severo descenso y la tendencia observada en las cifras de Ca iónico sugieren una tendencia real a hipocalcemia en nuestros pacientes con SN, tal y como ha sido observada habitualmente¹, aunque no en forma universal⁵. La hipocalciuria pareció relacionarse en gran parte con la retención renal de Na, tal y como

ya se ha sugerido anteriormente²²; aunque la existencia de correlación no establece una relación causa-efecto, el IE de Ca mostró una clara correlación con la EF de Na ($r = 0,65$, $p < 0,01$).

La posible existencia de hipocalcemia en nuestros pacientes con SN plantea la cuestión de por qué no se objetivó aumento en la PTH plasmática. La fiabilidad del RIA C-terminal para PTH como indicador del estado de función paratiroidea podría ser limitada en pacientes con SN, en forma análoga a lo que ocurre en pacientes en DPCA, en los que el aclaramiento peritoneal del fragmento C-terminal de la PTH falsea el estado real del hiperparatiroidismo secundario (HPTS)²³. Dada la eliminación del citado fragmento por filtración glomerular y subsiguiente metabolismo tubular²⁴, alteraciones en la permeabilidad glomerular podrían facilitar la eliminación de una carga aumentada del fragmento C-terminal de la PTH. Ello explicaría por qué en nuestros pacientes, y en algunos otros¹¹ con SN e hipocalcemia, no se pudo documentar aumento en los niveles plasmáticos de PTH, si bien otros estudios que refieren niveles normales de PTH encuentran también cifras normales de Ca iónico⁵. Aunque se ha conseguido cuantificar actividad paratiroidea en orina²⁵, ningún estudio ha evaluado en profundidad las posibles modificaciones del aclaramiento renal del fragmento C-terminal de la PTH en pacientes con SN, en nuestro conocimiento.

Un segundo punto en contra de la existencia de un estado de HPTS en nuestros pacientes con SN fue el hallazgo de normofosforemia (tabla III) y ligera tendencia a hipofosfatúria (tabla IV) (no se pudo hablar de hipofosfatúria franca, al ser el TmP un indicador más fiable del manejo tubular de fosfato que la RTP)²⁶. Estudios previos^{4, 5, 9} también han mostrado niveles normales de fósforo sérico y fosfatúria en pacientes con SN. La situación de retención relativa de fosfato en presencia de teórica hiperactividad paratiroidea sólo se podría justificar por cambios en el manejo tubular de fosfatos²⁷ inducidos por el estado nefrótico.

Los pacientes portadores de PRN, pero sin repercusión sobre proteínas séricas, mostraron asimismo depleción severa en los niveles de 250H-D (tabla III), con tres pacientes de cinco en niveles límites o claramente por debajo de la normalidad (fig. 1). Además, en este grupo, más aún que en los pacientes con SN, se observaron claros indicios sugestivos de una situación de HPTS (hipocalcemia, hipocalciuria no justificable por descenso en la EF de Na, hipofosforemia y tendencia a hiperfosfatúria) (tablas III y IV). El no haber sido capaces de demostrar cifras elevadas de PTH plasmática podría obedecer a insuficiencia de la muestra o eventualmente a la alteración ya mencionada en el aclaramiento renal del fragmento C-terminal de la PTH.

El grupo de pacientes con Pm y nefropatías de larga evolución mostró un descenso moderado en los

niveles de 25OH-D (tabla III), aunque tres pacientes mostraban niveles en el límite de la normalidad (fig. 1). Algunos de estos pacientes presentaron en el pasado proteinurias de mayor intensidad, lo que podría haber contribuido al descenso en los niveles de 25OH-D. El patrón bioquímico sugestivo de HPTS era en este grupo aún más evidente: tendencia a hipocalcemia, hipofosforemia, aumento moderado pero significativo en los niveles de PTH, hipocalciuria, hiperfosfaturia y ligera tendencia a hipomagnesiuria (tablas III y IV). Esta situación era difícilmente justificable sólo por un descenso moderado en los niveles de 25OH-D. Un defecto de 1-alfa-hidroxilación de la vitamina D podría haber contribuido al trastorno. Algunas evidencias indirectas apoyarían esta hipótesis. En pacientes con SN se han detectado diversas anomalías en la función tubular proximal²⁸, habiéndose sugerido un defecto en la actividad 1-alfa-hidroxilasa que podría contribuir a los trastornos del metabolismo del Ca en el SN¹⁰; ambos trastornos serían secundarios a toxicidad tubular de las proteínas filtradas o los productos de su degradación tubular¹⁰. Además es conocido que algunas nefropatías glomerulares crónicas desarrollan a medio-largo plazo un componente tubulointerstitial prominente²⁹, aunque habitualmente en correlación con deterioro progresivo de función renal³⁰. Por último, diversas anomalías en la función tubular distal han sido descritas en nefropatías glomerulares crónicas, en presencia de función renal normal o levemente reducida^{31, 32}. Dado que nuestro estudio no incluía determinación de niveles de 1,25OH-D ni estudios complementarios de función tubular proximal, no se pudieron aportar evidencias directas o indirectas de tal defecto de 1-alfa-hidroxilación.

En conclusión, nuestro estudio confirma la existencia de depleción marcada en los niveles de 25OH-D en pacientes con síndrome nefrótico, acompañada de un estado de hipocalcemia e hipocalciuria, con niveles normales de PTH plasmática. Una situación similar presentaban los pacientes con proteinuria en rango nefrótico sin hipoalbuminemia, aunque en este caso la depleción de 25OH-D fue algo menos marcada. Los pacientes con nefropatías glomerulares de larga evolución y proteinuria moderada mostraron una clara tendencia a hipocalcemia, con un patrón bioquímico sugestivo de hiperparatiroidismo secundario, que no se pudo justificar solamente en base a un descenso muy moderado en los niveles séricos de 25OH-D. Consideramos de gran interés monitorizar el estado del metabolismo del Ca y vitamina D en los grupos de pacientes citados, especialmente en aquellos que presenten otros trastornos predisponentes a déficit de vitamina D³³.

Bibliografía

1. Massry SG, Feinstein EI, Goldstein DA y Kaptein EM: Metabolic and endocrine complications of the nephrotic syndrome. En *Textbook of Nephrology*. Ed. por Massry SG y Glassock RJ. Williams & Wilkins, Baltimore, 1983.
2. Alon U y Chan CM: Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. *Nephron* 36:1-4, 1984.
3. Massry SG y Goldstein DA: Calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome: a state with vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 31:1572-1580, 1978.
4. Lim P, Jacob E, Tock EPC y Pwee HS: Calcium and phosphorus metabolism in nephrotic syndrome. *Quart J Med* 46:327-338, 1977.
5. Korkor A, Schwartz J, Bergfeld M, Teitelbaum S, Avioli M, Klahr S y Slatopolsky E: Absence of metabolic bone disease in adult patients with the nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 56:496-500, 1983.
6. Haldimann B, Healy M, Jelliffe R, Goldstein DA, Patabhiramann R y Massry SG: Effect of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D3 on its blood levels in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 50:470-474, 1980.
7. Goldstein DA, Oda Y, Kurokawa K y Massry SG: Blood levels of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 87:664-667, 1977.
8. Barragry JM, Carter ND, Beer M, France MW, Auton JA, Boucher BJ y Cohen RD: Vitamin D metabolism in nephrotic syndrome. *Lancet* 2:629-632, 1977.
9. Schmidt-Gayk H, Grawunder C, Tschöpe W, Schmitt W, Ritz E y Andrassy K: 25-hydroxy-vitamin-D in nephrotic syndrome. *Lancet* 2:105-108, 1977.
10. Goldstein DA, Haldimann B, Sherman D, Norman AW y Massry SG: Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 52:116-121, 1981.
11. Tessitore N, Bonnucci E, D'Angelo A, Lund B, Corgnati A, Lund B, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C Fabris A y Maschio G: Bone histology and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal or reduced renal function. *Nephron* 37:151-159, 1984.
12. Malluche HH, Goldstein DA y Massry SG: Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with the nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 63:494-500, 1979.
13. Chan YL, Masson RS, Parmentier M, Savdie E, Lissner D y Posen S: Vitamin D metabolism in nephrotic rats. *Kidney Int* 24:336-341, 1983.
14. Pabico RC, McKenna BA y Freeman RB: Mineral metabolism, parathyroid hormone and vitamin D metabolites in glomerulonephropathies with varying degrees of proteinuria. *Kidney Int* 25:151, 1984 (abstract).
15. Martínez ME, Balaguer G, Miguel JL, Carmona AR, Catalán P, Sicilia LS y Selgas R: Influencia del tipo de diálisis en algunos parámetros del metabolismo fosfocálcico. *Nefrología* 1986 (en prensa).
16. Martínez ME, Miguel JL, Selgas R, Balaguer G, Catalán P, Carmona AR y Sicilia LS: Compensation by solar irradiation of depletion of 25OH-D in CAPD patients. *Nephron* (en prensa).
17. Broadus AE: Mineral metabolism. En *Endocrinology and metabolism*. Ed. por Felig P, Baxter JD, Broadus AE y Frohman LA. McGraw Hill, New York, 963-1079, 1981.
18. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR y Haddad JG: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol in adults. *N Engl J Med* 287:900-904, 1972.
19. Payne RB, Little AJ, Williams RB y Milner JR: Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J* 4:643-646, 1973.
20. Kano K y Suda T: Serum 25OH and 24,25OH-D levels in childhood nephrosis under different therapeutic regimens of steroid administration. *Eur J Pediatr* 138:162-165, 1982.
21. Lim P, Jacob E, Chio LF y Pwee HS: Serum ionized calcium in nephrotic syndrome. *Quart J Med* 45:421-426, 1976.
22. Brown C, Sutton JV, Adler A, Feinroth MV, Feinroth M, Friedman EI y Berlyne GM: Renal calcium and magnesium

- handling in water immersion in nephrotic patients. *Nephron* 33:17-20, 1983.
23. Miguel JL, Martínez ME, Selgas R, Gentil MA, Salinas M, Mateo F y Sicilia LS: Evolución de los parámetros bioquímicos de la osteodistrofia renal en los pacientes en DPCA. *Nefrología* 2 (supl. 2):107-110, 1982.
 24. Rabkin R: Role of the kidney in hormone metabolism. En *Textbook of Nephrology*. Ed. por Massry SG y Glassock RJ. Williams & Wilkins, Baltimore, 2.3-2.10, 1983.
 25. De Wolf NN, De Nutte N, Brauman H y Corvilain J: Parathyroid hormone-like biological activity in urine. *Clin Sci Mol Med* 54:349-353, 1978.
 26. Chan JCM y Alon U: Tubular disorders of acid base and phosphate metabolism. *Nephron* 40:257-289, 1985.
 27. Knochel JP y Jacobson HR: Renal handling of phosphorus, clinical hypophosphatemia and phosphorus deficiency. En *The Kidney*. Ed. por Brenner BM y Rector FC. W. B. Saunders, Philadelphia, 619-662, 1986.
 28. Glassock RJ, Adler SG, Ward HJ y Cohen AH: Primary glomerular diseases. En *The Kidney*. Ed. por Brenner BM y Rector FC. WB Saunders, Philadelphia, 929-1013, 1986.
 29. D'Amico G: Idiopathic IgA mesangial nephropathy. *Nephron* 41:1-13, 1985.
 30. Micholls KM, Fairley KF, Dowling JP y Kincaid-Smith P: The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. *Quart J Med* 53:227-250, 1984.
 31. Ratner M, Wüstenberg P, Serov VV, Rosenfeld BI, Warchavsky WA, Brodsky MA, Stenina II, Nizze H, Sinn W, Schmicke R y Klinkmann H: Tubular function disturbances in chronic glomerulonephritis and their significance for identifying tubulointerstitial lesions. *Nephron* 39:117-121, 1985.
 32. Dutz W, Kraatz G y Wolf E: Tubular dysfunctions in the diagnostic differentiation of glomerulonephritis, pyelonephritis and diabetic nephropathy. *Nephron* 39:77-79, 1985.
 33. Audran M: The physiology and pathophysiology of vitamin D. *Mayo Clin Proc* 60:851-866, 1985.