

SINDROME NEFROTICO EN EL NIÑO

INFORME SOBRE UN ESTUDIO COLABORATIVO INTERNACIONAL¹

GUSTAVO GORDILLO^{2, 3} Y LUIS GARCÍA-ANTILLÓN³

Con el objeto de reunir en breve tiempo, material clínico adecuado para obtener conclusiones valederas se organizó en 1966 un grupo colaborativo internacional para el estudio de las enfermedades renales en los niños.

El primer estudio se dirigió a obtener información sobre la historia natural del síndrome nefrótico idiopático, sobre su sustrato anatómico y sobre los resultados del tratamiento inicial con corticoesteroides. Asimismo se realizó una ensayo controlado comparando el efecto de azatioprina y placebo asociados a corticoesteroides, en pacientes corticorresistentes y corticodependientes.

Ingresaron al estudio 191 pacientes que llenaron todos los requisitos clínicos y de laboratorio establecidos para el diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático y que no habían recibido previamente ningún tratamiento. Se obtuvieron los diagnósticos histopatológicos siguientes por medio de biopsia percutánea en 134 pacientes: lesiones glomerulares mínimas en 77%, hialinización segmentaria y focal en 10%, lesiones membrano proliferativas en 5%, proliferación mesangial en 3%, proliferación endo y extracapilar en 3%, nefropatía membranosa en 0.7%, lesiones avanzadas no identificables en 0.7% y lesiones epimembranasas con proliferación en 0.7%.

La corticoterapia inicial dio los siguientes resultados: respondieron con remisión total 155 casos (81%); no respondieron (resistentes) 36 casos (19%); tuvieron recaídas frecuentes (dependientes) 46 casos (24%). Desertaron del estudio 9 niños

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 8 de abril de 1970.

² Académico numerario.

³ Hospital Infantil de México.

(5%) y fallecieron 7 (3%). De estos últimos, uno había respondido a esteroides y 6 no.

De los 67 niños con biopsia renal, que remitieron totalmente, 62 tenían lesiones glomerulares mínimas. Cinco pacientes más, con estas mismas lesiones no respondieron al tratamiento.

Trece pacientes resultaron con lesiones de hialinización segmentaria y focal, y de ellos fueron resistentes 10 y fallecieron tres, lo que indica que este grupo particular tiene gran importancia pronóstica.

El ensayo terapéutico demostró que no hubo ninguna ventaja con el empleo de azatioprina en los casos corticorresistentes y en cuanto a los corticodependientes no evitó recaídas subsecuentes. Aun cuando hubo disminución del número total de recaídas y por lo tanto el de meses "en riesgo", no se justifica su empleo por el peligro potencial tanto inmediato (infecciones) como mediato (alteraciones cromosómicas, linfomas). (GAC. MÉD. MÉX. 100: 1135, 1970).

EN JULIO DE 1966, Henry L. Barnett, Profesor de Pediatría del Albert Einstein College of Medicine de Nueva York fundó una organización internacional dedicada al estudio colaborativo de las enfermedades renales en los niños. Catorce centros de Nefrología Pediátrica de siete países (Estados Unidos de Norteamérica, Finlandia, Gran Bretaña, Holanda, Japón, México y Suiza) fueron los participantes iniciales.¹

El objetivo de esta agrupación era reunir en el menor tiempo, material adecuado para estudios controlados sobre evolución natural, fisiopatología, patología y ensayos de terapéutica en pacientes pediátricos sobre las nefropatías cuyo estudio reclamara prioridad y que al poder ser estudiados con criterio uniforme y con procedimientos estandarizados permitiría obtener información adecuada del problema.

El primer estudio que se propuso realizar fue sobre síndrome nefrótico idiopático pretendiendo obtener:

- a) Correlación entre los aspectos clínicos, funcionales, histopatológicos y la evolución natural, después de terapia corticoesteroides.
- b) Comparación de los resultados terapéuticos obtenidos con corticoesteroides más placebo, con corticoesteroides más azatioprina, en pacientes que no respondieron a corticoterapia sola o que presentaron recaídas frecuentes después de haber respondido con remisión total.

ANTECEDENTES

El síndrome nefrótico se caracteriza por la presencia de edema, oliguria, proteinuria, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia, siendo el signo más importante la proteinuria significativa.²

Este síndrome puede ser primitivo (idiopático) o secundario a otras enfermedades sistémicas o renales en cuyo curso puede presentarse.

Se justifica mencionar en forma especial el síndrome nefrótico neonatal cuya evolución es fatal y no se modifica con terapéutica conocida.³

La incidencia del síndrome nefrótico idiopático es de 8 por millón en las edades de 0 a 9 años.⁴ Los centros participantes aportaron la información previa al estudio, sobre 541 pacientes con síndrome nefrótico idiopático, estimándose que 20% no respondieron al tratamiento con corticoesteroides, 50% presentaron una recaída después de haber respondido satisfactoriamente y 10% tuvieron recaídas frecuentes.

Para un estudio prospectivo se estimó que podrían ser colectados 100 casos nuevos por año y que pronto se contaría con una muestra adecuada de pacientes corticorresistentes en los cuales se podría ensayar, por el método doble ciego, la eficacia de la azatioprina.

Por otro lado se podría también examinar si en los pacientes que recaen muy frecuentemente, la asociación de azatioprina y cortisona hacía desaparecer la aparente corticodependencia a la que se atribuían estas recaídas.

La combinación de corticoesteroides y azatioprina se indicó con objeto de prevenir las lesiones hepáticas que han sido atribuidas a la azatioprina en estudios experimentales.

DEFINICIONES Y CRITERIOS

Proteinuria significativa. Más de 40 mg por hora y por m² de superficie

corporal, (mg/h/m²) en muestra de 12 horas, nocturna y en reposo.

Hipoalbuminemia. Menos de 2.5 g de albúmina por 100 ml.

Remisión total. Desaparición de los signos clínicos y bioquímicos incluyendo la proteinuria.

Libre de proteinuria. Proteinuria negativa (menos de 4 mg/h/m²) en tres días alternos en una semana.

Recaídas. Reaparición de la proteinuria (más de 4 mg/h/m²) en tres días alternos en una semana.

Paciente corticorresistente. Es aquél que al terminar el tratamiento convencional de corticoesteroides persiste con proteinuria.

Paciente corticosensible. Es el que presenta remisión total durante o al terminar el tratamiento con corticoesteroides.

Paciente corticodependiente. Es aquel que después de haber presentado remisión total, recae al disminuir la dosis de corticoesteroides o al suspender el tratamiento. Para fines prácticos, se considera dentro de la misma clasificación al paciente que presenta dos recaídas en el período de seis meses después de haber terminado el tratamiento con corticoesteroides.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ingresaron al estudio pacientes con síndrome nefrótico idiopático, de edades comprendidas entre seis semanas y 16 años, sin tratamientos previos con corticoesteroides o drogas inmunosupresoras.

Se excluyeron del estudio los casos de síndrome nefrótico que estuvieron aso-

ciados con diabetes mellitus, lupus, sífilis, amiloidosis, nefropatías por drogas, malaria, púrpura anafilactoide, o cardiopatías cianógenas.

El criterio para síndrome nefrótico se apoyó en el cuadro clínico con niveles de albúmina sérica inferior a 2.5 g por 100 ml. y proteinuria superior a 40 mg/h/m² en muestra nocturna de 12 horas y por un período mayor de una semana.

El período de estudio se extendió desde el 1o. de enero de 1967 al 31 de diciembre de 1969 y en ese lapso ingresaron 191 pacientes; la distribución de los pacientes por clínicas se observa en la tabla 1.

iniciales que a continuación se mencionan, cuyos resultados se incluyeron en la citada forma 2:

En sangre: citología hemática completa, urea, creatinina, colesterol total, proteínas totales y fracciones (por electroforesis), fosfatasa alcalina, transaminasas glutamicopirúvica y oxalacética, antiestreptolisinas, células L. E., anticuerpos antinucleares y reacciones serológicas.

Se envió sangre para determinar beta 1C globulina al Dr. Clark West (Cincinnati); los resultados fueron contestados a la clínica correspondiente y a la oficina central.

TABLA 1

DISTRIBUCION DE PACIENTES EN LAS CLINICAS PARTICIPANTES

<i>Clínicas</i>	<i>Total</i>	<i>Cortico-resistentes</i>	<i>Cortico-dependientes</i>	<i>Desertaron</i>	<i>Fallecieron</i>
Albert Einstein (N.Y.) (E.U.A.)	18	3	4		
Cornell (N.Y.) (E.U.A.)	14	2	3		1
Galveston (Tex., E.U.A.)	25	10	4	1	
México (Hosp. Infantil)	16	3	1	3	
México (Hosp. de Pediat. IMSS)	3	1			
Utrecht (Holanda)	9	2	3		
Helsinki (Finlandia)	32	4	10	1	1
Zurich (Suiza)	8	2	2		1
Niigata (Japón)	39	5	12	4	2
Amsterdam (Holanda)	3	1			
Glasgow (Escocia)	14	1	7		
Birmingham (Inglaterra)	2				
Berna (Suiza)	3	1			
Manchester (Inglaterra)	5	1			
	191	36 (19%)	46 (24%)	9 (5%)	6 (3%)

Tan pronto como un paciente reunió las condiciones para ingresar al estudio se llenó la forma de identidad (No. 1) y de historia clínica detallada (No. 2), enviándose copia de cada una a la oficina central en Nueva York.

Se practicaron los exámenes y pruebas

En orina: osmolaridad o densidad específica, proteínas cuantitativas por el método del ácido sulfosalicílico; glucosa, eritrocitos y leucocitos por minuto, cultivo.

Selectividad de proteinuria por el método de inmunodifusión en placas. Una

muestra de orina de 4 ml preservada con azida de sodio fue enviada para este estudio al Dr. Stewart Cameron en Londres.

Depuración de creatinina.

Telerradiografía de tórax y huesos largos.

Urografía excretora.

Los pacientes fueron tratados con prednisona (proveniente de una misma fuente para todos los centros participantes) a la dosis de 60 mg por m^2 de superficie corporal, por día en dosis fraccionadas, durante cuatro semanas, seguidas de otro período de tratamiento intermitente en que se administró la prednisona a razón de 40 mg/ m^2 /día durante tres días consecutivos cada semana, por cuatro semanas o más.

Si la negativización de la proteinuria ocurría durante el período de tratamiento intermitente la terapia se prolongaba cuatro semanas más a partir de ese momento.

Los pacientes que respondieron con remisión total quedaron bajo control clínico periódico.

Los pacientes que no respondieron dentro del período de ocho semanas de terapia inicial se consideraron corticorresistentes.

Los pacientes que respondieron pero que recaeron dos veces dentro de los seis meses siguientes al tratamiento inicial fueron considerados como corticodependientes.

Nueve pacientes (5%) desertaron del estudio.

La distribución de estas categorías de pacientes por clínica se muestra en la tabla 1.

Los pacientes resistentes y dependientes entraron al estudio comparativo entre placebo y azatioprina. El ingreso se hizo distribuyéndolos por azar (método doble ciego) conforme se iban clasificando según su respuesta a la corticoterapia inicial. A los pacientes resistentes se les dio prednisona intermitente (40 mg/día/ m^2 tres días consecutivos de cada semana) más azatioprina (60 mg/día/ m^2) diariamente o placebo durante 90 días.

A los pacientes dependientes se les dio la misma terapéutica pero por un período de 180 días. En este grupo, la prednisona se dio diariamente (60 mg/día/ m^2) hasta lograr la negativización de la proteinuria y después se pasó al esquema intermitente.

Toda la información se envió a la oficina central coordinadora en Nueva York de donde se obtenía la distribución terapéutica codificada correspondiente a cada paciente, así como las drogas identificadas por clave, recibidas por el farmacéutico de cada clínica. La distribución a los grupos de azatioprina y placebo se obtuvo de una tabla de números aleatorios y ni el farmacéutico ni el médico tratante sabían lo que el paciente estaba recibiendo. La oficina central proveía en sobre cerrado la identidad del tratamiento de cada paciente para ser conocido solamente en caso de emergencia.

A cada paciente (o a sus familiares) se le proporcionó una hoja (forma 5) para anotar durante cada mes, a diario o por lo menos semanalmente, el peso corporal, grado de edema (calificado en cruces), proteinuria cualitativa, número de tabletas que recibió y la fecha

en que las tomó, así como los días en que hubo suspensión temporal o definitiva de la medicación y las razones para ello. Una copia de esta forma se envió a la oficina central de Nueva York para su control, la primera semana de cada mes. En los casos distribuidos en el estudio doble ciego se llevaba semanalmente control de citología hemática.

Cada tres meses o cada vez que hubo cambio de tratamiento o de clasificación clínica se llenó una historia de evaluación clínica y de laboratorio (forma 3). Una copia se envió a la oficina central. Durante dicha evaluación se repitieron los estudios de química sanguínea, proteinuria cuantitativa, urocultivos, depuración de creatinina, y prueba de concentración. Esta misma vigilancia ha sido seguida hasta la actualidad en los casos que por alguna razón salieron del estudio.

La biopsia percutánea renal fue tomada en cada paciente antes de iniciar la corticoterapia enviando cuatro copias de cada preparación, sin teñir a cada uno de tres patólogos consultantes (Dr. Jack Churg, New York; Dra. René Habib, París; Dr. Richard White, Birmingham); un breve resumen diagnóstico fue enviado a cada médico tratante. El patólogo local hacía su propio diagnóstico y lo comunicaba al médico tratante.

El paciente podía ser excluido del estudio si empeoraba o no cumplía con los requisitos.

RESULTADOS

De los 191 pacientes que entraron al estudio, todos se calificaron como de

síndrome nefrótico idiopático, según el criterio expresado en la selección del material; sin embargo un paciente resultó posteriormente ser de púrpura anafilactoide.

Los resultados obtenidos en estos casos aparecen en la tabla 1. En 155 casos (81%) hubo negativización de la proteinuria; 36 (19%) pacientes fueron corticorresistentes; 46 (24%) pacientes tuvieron recaídas frecuentes (cortico-dependientes); desertaron del estudio 9 niños (5%) y 7 fallecieron (3%). De estos últimos, uno había sido sensible a corticoesteroides y 6 habían sido resistentes.

En los 191 casos se practicaron 134 biopsias cuyo diagnóstico fue el siguiente (Tabla 2): Lesiones glomerulares mínimas 103 (77%); hialinización segmentaria y focal 13 (10%); proliferación celular endocarpilar o mesangial 4 (3%); lesiones membrano proliferativas 7 (5%); lesiones de proliferación endo y extracapilar (semilunas) 4 (3%); lesiones membranosas 1 (0.7%); lesiones avanzadas no identificables ("crónicas") 1 (0.7%); lesiones epimembranosas con proliferación celular 1 (0.7%).

La información histopatológica detallada será motivo de otra comunicación.

La correlación de la evolución clínica con las lesiones histopatológicas se encuentra en la tabla 2. De los siete pacientes que fallecieron tres tenían lesiones glomerulares mínimas en la biopsia (en la necropsia uno de ellos resultó con hialinización segmentaria y focal), tres tenían hialinización segmentaria y focal y uno, lesiones membrano-proliferativas.

TABLA 2

DISTRIBUCION Y CORRELACION DE LAS LESIONES HISTOPATOLÓGICAS CON LA RESPUESTA A CORTICOESTEROIDES EN 134 BIOPSIAS.

<i>Diagnóstico patológico</i>	<i>No. de casos</i>	<i>Muertos</i>	<i>Resis- tentes</i>	<i>Depen- dientes</i>	<i>Sensibles</i>
Lesiones glomerulares mínimas	103 (77)	3	5	36	62
Hialinización segmentaria focal	13 (10)	3	10	1	2
Proliferación mesangial	4 (3)	—	1	1	2
Lesiones membrano-proliferativas	7 (5)	1	6	—	1
Proliferación endo y extracapilar	4 (3)	—	4	—	—
Nefropatía membranosa	1 (0.7)	—	1	—	—
Lesiones "crónicas"	1 (0.7)	—	1	—	—
Lesiones epimembranasas con pro- liferación	1 (0.7)	—	1	—	—
Total		7	29	38	67

El grupo de pacientes corticorresistentes con biopsia (29 casos) estuvo constituido por 5 (de 103) con lesiones mínimas (uno resultó en autopsia con hialinización segmentaria y focal); 10 (de 13) con hialinización segmentaria y focal; uno (de 4) con proliferación mesangial, 6 (de 7) con lesiones membrano-proliferativas, 4 (de 4) con proliferación endo y extracapilar y tres presentaron respectivamente lesiones membranosas (extramembranosas), lesiones "crónicas" y lesiones epimembranasas con proliferación.

El grupo de pacientes corticodependientes o de recaídas frecuentes con biopsia (38 casos) estuvo formado por 36 casos con lesiones mínimas, uno con lesiones de hialinización segmentaria y uno con proliferación mesangial.

Respondieron con remisión total, 62 de 103 casos de lesiones glomerulares mínimas, dos de 13 con hialinización segmentaria, dos de cuatro con lesiones de proliferación mesangial y uno de siete con lesiones membrano-proliferati-

vas; este último, ha quedado como probable glomerulonefritis aguda.

Analizando los demás datos clínicos o de laboratorio para correlacionarlo con la respuesta al tratamiento con corticosteroides, se encontró que el mayor número de respuestas satisfactorias estuvo en el grupo de pacientes de 2 a 6 años de edad; en los que tenían densidad urinaria de más de 1010 en forma reiterada; sin eritrocituria persistente; con mayor selectividad de proteinuria y con niveles séricos normales de beta 1C globulina. Este índice estuvo reducido en 6% de los casos.

Los resultados concernientes al resto de la historia natural del síndrome nefrótico están siendo elaborados y serán objeto de una comunicación posterior.

Respecto a los resultados del ensayo terapéutico con azatioprina y placebo en el grupo de pacientes resistentes, se encontró que igual número respondieron en forma satisfactoria y negativa con ambos esquemas terapéuticos (Tabla 3).

TABLA 3

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA EN 29 PACIENTES CORTICORESISTENTES

<i>Tratamiento</i>	<i>Respondieron</i>	<i>No respondieron</i>	<i>Total</i>
Azatioprina	2	12	14
Placebo	2	13	15
Total	4	25	29

Entre los pacientes corticodependientes hubo igual número que no recayeron en 6 meses, con azatioprina o con placebo; sin embargo 8 casos recayeron una o más veces con placebo en contraste con cuatro que lo hicieron con azatioprina. El número total de recaídas y el número de meses "en peligro" fue mayor en el grupo que recibió placebo. (Tabla 4).

Utilizando una metodología previamente estandarizada se puede obtener información correcta sobre la historia natural de la enfermedad, y mediante el empleo de un cuidadoso ensayo "doble ciego", se logran resultados válidos, sobre respuesta terapéutica que pueden resistir análisis críticos.

Hace cerca de veinte años, se comenzaron a emplear los corticoesteroides

TABLA 4

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA EN 33 PACIENTES CORTICODEPENDIENTES

<i>Tratamiento</i>	<i>Sin recaídas en 6 meses (Casos)</i>	<i>Una o más recaídas (Casos)</i>	<i>No. de recaídas</i>	<i>Meses en peligro</i>
Azatioprina	11	4	9	96
Placebo	10	8	15	109
Total	21	12	24	205

DISCUSIÓN

Conviene hacer resaltar la importancia de estudios como el presente, que al través de la cooperación internacional permiten coleccionar en breve tiempo una muestra adecuada para poder establecer conclusiones sobre un padecimiento de distribución mundial pero de prevalencia reducida.

des para tratar el síndrome nefrótico en niños. En ese tiempo no se hizo ningún intento para establecer su valor terapéutico, mediante un ensayo clínico controlado. Fue evidente la respuesta diurética y por lo tanto su capacidad para disminuir el edema, hecho que se manifiesta prácticamente en todos los casos y parece no haber duda sobre la

mejoría lograda en la sobrevida de estos pacientes. Sin embargo, posteriormente, se observó que alrededor de 20% de los pacientes nefróticos, tal como lo demuestra este estudio, no responden adecuadamente a los corticoesteroides y 25% recaen frecuentemente después de haber respondido. En todos estos casos, suelen presentarse con intensidad variable, los diversos efectos indeseables del hipercorticismos,⁵ inclusive aumento en la proteinuria;⁶ sin embargo, dadas las circunstancias empíricas con que se inició su uso, el aparente beneficio de su empleo para el síndrome nefrótico, hace que en la actualidad, pueda considerarse falta de ética, no tratar inicialmente con corticoesteroides este padecimiento.

La terapia con corticoesteroides plantea en la mitad de los casos tratados, una de estas dos situaciones; la corticorresistencia, que implica una letalidad de 50% en 5 años y la corticodependencia, en donde la frecuencia y la dosis que se tienen que emplear para suprimir la proteinuria, inducen a la intoxicación esteroidea.⁷

Se ha indicado que el estudio de diversos parámetros, como el hallazgo de depósitos de complemento o de inmunoglobulinas en los glomérulos por medio de técnicas de inmunofluorescencia,⁸ o la presencia sostenida de valores bajos de complemento sérico,⁹ o de una pobre selectividad de la proteinuria,¹⁰ podría identificar desde su inicio, aquellos casos que no van a responder al tratamiento con corticoesteroides.

La identificación de los casos corticodependientes requiere mayor tiempo y el hecho obligado de tener que pasar

la prueba de uno o varios tratamientos; sin embargo en este estudio se ha podido establecer que todo caso que presentó un mínimo de dos recaídas dentro de los seis meses siguientes al tratamiento inicial, tuvo posteriormente mayor número de recaídas y con menor intervalo entre ellas.

En ambas categorías de casos, se había supuesto y varias publicaciones lo apoyan^{8, 9, 11, 12} que el empleo de drogas inmunosupresoras podría dar resultados benéficos.

A nadie escapa que al lado de estos posibles, pero no plenamente comprobados efectos benéficos, se encuentra toda una gama de efectos indeseables, aún de mayor gravedad que los de los corticoesteroides.^{13, 14, 15, 16} De aquí que hubiera sido inconveniente repetir la historia de los corticoesteroides. Por lo tanto, el ensayo terapéutico controlado para probar el valor de la azatioprina, en aquellos casos en que los corticoesteroides habían fracasado, resultó altamente conveniente.

En el grupo de pacientes corticorresistentes no se encontró diferencia en la respuesta obtenida con azatioprina más corticoesteroides con la obtenida con placebo más corticoesteroides. En el grupo de pacientes corticodependientes resultó evidente que esta droga no previno recaídas posteriores y que las aparentes ventajas de su empleo, se desvanecen ante el hecho de la aparición de linfomas consecutivos a la terapia con azatioprina en enfermos con alo-transplante renal, aún por cortos períodos de tratamiento y con dosis similares a las aquí empleadas.¹⁷

La información obtenida a través de la biopsia renal, ha puesto de manifiesto la existencia de varias entidades subyacentes detrás de la apariencia clínica de síndrome nefrótico.¹⁸ El grupo más importante, lo constituyó el de lesiones glomerulares mínimas, en el cual solo 5% no respondieron a esteroides y 36% resultaron corticodependientes.

El grupo siguiente en importancia, es el de hialinización segmentaria y focal, en el cual 76% no respondieron al tratamiento con corticoesteroides y hubo 30% de letalidad temprana. Tres pacientes de este grupo respondieron inicialmente; uno fue corticodependiente y no mejoró con azatioprina. Otro resultó ser púrpura anafilactoide tipo II y tuvo buena evolución (es decir, el síndrome nefrótico resultó ser secundario) y el último después de una respuesta satisfactoria, recayó y ya no respondió a corticoesteroides, azatioprina, ni ciclofosfamida. Este grupo puede ser difícil de diagnosticar por biopsia, dada la naturaleza focal de la lesión y es probable que algunos casos diagnosticados como de lesiones mínimas sean de hialinización focal, tal y como ocurrió en uno de los casos del grupo de lesiones mínimas en este estudio, que no respondió a corticoesteroides; al fallecer, la autopsia reveló hialinización glomerular, segmentaria y focal.

La selectividad de la proteinuria¹⁹ es un dato orientador pero no definitivo, en el sentido que en el grupo de pacientes con proteinuria altamente selectiva, se encontraron ubicados la mayoría de los que tuvieron respuesta satisfactoria a los corticoesteroides, pero algunos de este grupo no respondieron

a la terapéutica. Igualmente en el grupo de pacientes con proteinuria de escasa selectividad hubo algún caso que tuvo respuesta favorable al tratamiento, aunque en la mayoría no fue así.

En realidad, no se observó ningún grado de intoxicación grave por corticoesteroides, en el grupo de pacientes con recaídas frecuentes, de modo que se piensa que antes de substituir este tratamiento por el empleo de drogas inmunosupresoras, se requiere una definición más estricta de la corticodependencia, ya que muchos de estos pacientes tienen un pronóstico final benigno y no debería arriesgarse con tratamientos potencialmente peligrosos.

REFERENCIAS

1. Barnett, H. L.: *An International Cooperative Study of renal disease in children*. Ped. Res. 3: 363, 1969.
2. Soto, R.; Gordillo, G.; López, E.; Uribe, F.; Murillo, P.; Sampaio, A.; Gil, M. C., y Díaz, L.: *El síndrome nefrótico en el niño*. Bol. med. Hosp. infant. (Méx.). 16: 471, 1955.
3. Hallman, N. y Hjelt, L.: *Congenital nephrotic syndrome*. J. Pediat. 55: 152, 1959.
4. Rothenberg, B. M. y Heymann, W.: *The incidence of the nephrotic syndrome in children*. Pediatrics 19: 446, 1957.
5. Neyler, L.: *Side effects of drugs*. New York, Excerpta Medica Foundation. 1966, Vol. 5. p. 399.
6. Heymann, W.: *Increase in proteinuria due to steroid moderation in chronic renal disease*. J. Pediat 74: 356, 1969.
7. *Protocolo del estudio de ciclofosfamida en el síndrome nefrótico*. Grupo Colaborativo Internacional, 1970.
8. Michael, A. F.; Vernier, R. L.; Drummond, K. N.; Levitt, J. I.; Herdman, R. C.; Fish, A. J., y Good R. A. *Immunosuppressive therapy of chronic renal disease*. New Engl. J. of Med. 276: 817, 1967.
9. West, C. D.; Holland, N. H.; McCon-

- ville, J. M., y McAdams, A. J.: *Immunosuppressive therapy in persistent hypocomplementemic glomerulonephritis*. J. Pediat. 671: 1113, 1965.
10. Cameron, J. S. y White, R.H.R.: *Selectivity of proteinuria in children with the nephrotic syndrome*. Lancet, 1: 463, 1965.
 11. Adams, D. A.; Gordon, A., y Maxwell, M. H.: *Azathioprine treatment of immunological renal disease*. J. Amer. Med. Assoc. 199: 459, 1967.
 12. White, R. H. R.; Cameron, J. S., y Trounce, J. R.: *Immunosuppressive therapy in steroid-resistant proliferative glomerulonephritis accompanied by the nephrotic syndrome*. Brit. Med. J. 2: 853, 1966.
 13. Hutter, A. M.; Bauman, A. W., y Frank, I. N.: *Cyclophosphamide and severe hemorrhagic cystitis*. New York State J. Med. 69: 305, 1969.
 14. Meadow, S. R.; Weller, R. O., y Archibald, R. W. R.: *Fatal systemic measles in a child receiving cyclophosphamide for nephrotic syndrome*. Lancet. 2: 876, 1969.
 15. Grunberg, J.: *Letters to Editor*. J. Pediat. 73: 64, 1968.
 16. Grupo de estudio internacional de enfermedades renales en los niños. *Protocolo sobre el empleo de ciclofosfamida en el síndrome nefrótico*. 1970.
 17. Editorial: *Immunosuppression and cancer*. Lancet. 1: 505, 1969.
 18. Habib, R.: *Le biopsie rénale chez l'enfant*. G. M. de France. 1966, p. 1755.
 19. Cameron, J. S. y Blandford, G.: *The simple assessment of selectivity in heavy proteinuria*. Lancet 2: 242, 1966.

COMENTARIO OFICIAL

JOSÉ CARLOS PEÑA¹

ESTE TRABAJO demuestra la gran cantidad de información que se puede obtener de un padecimiento común, pero con una frecuencia baja, sumando la experiencia de varios centros hospitalarios coordinados por un grupo central. Bajo normas de estudio perfectamente planeadas y empleando valoraciones clínicas, de laboratorio y patológicas semejantes, se ha logrado sumar un total de 191 casos en un período de dos años. El objeto fundamental del estudio era obtener más información sobre la historia del síndrome nefrótico idiopático y precisar la utilidad terapéutica de un nuevo compuesto inmunosupresor, la azatioprina, medicamento que había probado su utilidad en el tratamiento de estos pacientes, en varias publicaciones recientes.

Los autores señalan que todos los casos

estudiados tuvieron un cuadro sintomatológico que permitió establecer el diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático, o sea, que se descartaron todas aquellas enfermedades capaces de producir este síndrome.

El primer hecho interesante es que la mayoría de estos casos cayeron dentro del grupo de lesiones glomerulares mínimas (103 de 134 biopsias), 13 casos fueron etiquetados como de hialinización segmentaria y focal y otros con diversos substratos anatomopatológicos, que no contaban con antecedentes para englobarlos dentro de algún grupo conocido. Este estudio ha permitido a los autores señalar la existencia de varias lesiones patológicas renales capaces de producir un síndrome nefrótico cuya etiología es imprevisible.

De todos los casos tratados con corticosteroides, el porcentaje más alto tuvo una remisión completa, un grupo menor cayó den-

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.