

11237  
201  
86



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Mostaza Nitrogenada, una Alternativa de tratamiento en niños con Síndrome Nefrótico Primario e infecciones frecuentes.

*[Handwritten signature]* *Mostaza*

TESIS DE POSTGRADO  
PRESENTADA POR  
DR. JAVIER HERRERA GARNICA  
Médico Residente del Hospital Infantil de México  
EN OPCION AL TITULO DE  
MEDICO PEDIATRA



*[Handwritten signature]*

México, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN 1987



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

|  | Página |
|--|--------|
| 1.- INTRODUCCION .....                     | 1      |
| 2.- SINDROME NEFROTICO .....               | 5      |
| -Definición                                |        |
| -Etiopatogenia                             |        |
| 3.- SINDROME NEFROTICO E INFECCIONES ..... | 8      |
| 4.- MOSTAZA NITROGENADA .....              | 10     |
| -Agentes de alquilación (generalidades)    |        |
| -Química                                   |        |
| -Mecloretamina                             |        |
| -Absorción, destino y eliminación          |        |
| -Preparados, dosis y vias de admón.        |        |
| -Usos terapeuticos y toxicidad             |        |
| -Estructura química. FIGURA 1 .....        | 14     |
| 5.- ANTECEDENTES TERAPEUTICOS .....        | 15     |
| 6.- MATERIAL Y METODO .....                | 17     |
| -Definiciones                              |        |
| 7.- RESULTADOS .....                       | 21     |
| -CUADRO 1 .....                            | 22     |
| -CUADRO 2 .....                            | 25     |
| 8.- DISCUSION .....                        | 26     |
| 9.- CONCLUSIONES .....                     | 30     |
| 10.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....       | 32     |

## I N T R O D U C C I O N

"Los síntomas son manifestaciones mórbidas que dependen de la enfermedad y la siguen como sombra al cuerpo".

-Nición (GALENO)

El edema es una manifestación común de enfermedad renal que se advierte pronto por el paciente o por sus familiares y es causa de angustia, por lo que constituye motivo frecuente de consulta en los centros de atención pediátrica .(1)

El cuerpo "hinchado" y los rasgos "semejantes a sapo" del niño con Síndrome Nefrótico , deben haber sido objeto de observación corriente incluso antes de los días de Hipócrates (siglo V a. J.C.) .(2)

En la edad Pediátrica el Síndrome Nefrótico es primario o Idiopático aproximadamente en el 90% de los casos y en el restante 10% es secundario a causas diversas . (1)

En los Estados Unidos de Norteamérica la incidencia anual del Síndrome Nefrótico en menores de 16 años de edad es de 2 por 100.000 niños, con una prevalencia acumulada de 16 por 100.000 . (1,3)

Las complicaciones infecciosas ocupan un lugar preponderante en éste síndrome y constituyen de hecho la causa de muerte en todos los casos de nefrosis lipoidea que así terminan . (3)

Por otro lado, el tratamiento del paciente nefrótico con corticosteroides ha demostrado reiteradamente beneficio ( 2, 3) ,sin embargo en muchas ocasiones no es posible establecerlo en forma completa (12) en el paciente frecuentemente infectado .

Conociéndose : 1).-La efectividad de la mostaza nitrogenada para inducir remisiones duraderas (4,5,6,7,8,9,10,11) . y 2).- Por requerirse la administración de éste agente alquilante únicamente por breves períodos de tiempo, se planteó la hipótesis

de que en aquellos pacientes que recibieran ésete tratamiento durante los períodos relativamente breves en que se encontraran libres de infección, era mas probable inducirlos a remisión. Por lo tanto deberían encontrarse menos días/paciente/infección despues del tratamiento ,aunado a un mayor número de remisiones.

Buscando específicamente éste tema en la literatura internacional nos percatamos de que es el primero en su género, y por ello se hace éste planteamiento más interesante.

Así pues el objetivo del presente trabajo es la revisión del tema y literatura , así como los casos clinicos de pacientes que ,siendo portadores de Síndrome Nefrótico primario e infecciones frecuentes que ,imposibilitando su tratamiento corticosteroide de acuerdo a los lineamientos actuales,(12) recibieron tratamiento con mostaza nitrogenada en el Departamento de

Nefrología del Hospital Infantil de México , en un intento de inducirlos a remisión con un tratamiento breve.

4.

(4)

## SINDROME NEFROTICO

Definicion.- El Síndrome Nefrótico (SN) se caracteriza por la presencia de edema a menudo generalizado, oliguria, proteinuria de selectividad variable ,pero generalmente intensa, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia .(1,3,13,14,17,30) El grupo Internacional para el estudio de Enfermedades Renales en Niños ha definido de modo mas preciso el SN señalando el criterio de : proteinuria mayor de 40 mg/ hora/ m2 de SC. en colección nocturna de 12 horas y albúmina sérica menor de 2.5 gr/ dl.(12)

Etiopatogenia.- La proteinuria es el hecho más importante del SN y que explicaría la fisiopatología del mismo .Esta es persistente , intensa y de origen glomerular, generalmente selectiva para moléculas pequeñas como albúmina y transferrina.(1,3,17) Esta proteinuria entraña pérdida importante de proteínas ,lo que explica su implicación sobre : A).=Proteínas plasmáticas

B).= Distribución de líquidos corporales  
C).= Alteraciones en la cascada de la coagulación, D).= Alteraciones por disminución en proteínas transportadoras de hormonas y E).= Lipoproteínas de alta densidad .  
La hipercolestolemia e hipertrigliceridemia se encuentran explicados no únicamente por aumento en su formación por incremento del anabolismo hepático, sino por defecto en el catabolismo de los fosfolípidos. La hipovolemia producida por hipoalbuminemia, constituye un estímulo para la sobreproducción de catecolaminas, hormona anti--diurética, renina y aldosterona, que contribuyen con la posible inhibición en la producción de la hormona natriuretica al aumento y permanencia del edema. (1)

La causa del SA primario permanece desconocida (1,3,17), sin embargo desde 1907 Schick fue el primero en sugerir que las manifestaciones clínicas del daño renal eran muy posiblemente el resultado de una reacción antígeno/anticuerpo. (18)

Las investigaciones actuales se enfocan en numerosas anomalías de la respuesta inmune (20), incluyendo la incidencia de recaídas secundarias a la exposición de alérgenos inhalados(34), anomalías en la síntesis de inmunoglobulinas (22,23,24) en células mononucleares aisladas e inhibición a la respuesta de los linfocitos a mitógenos.(21) Shalhoub fué uno de los primeros en señalar una hipótesis ,en que se sugiere que la patogenia en la nefrosis lipoidea se encuentra relacionada a una disfunción en los linfocitos T a consecuencia de lo cual se producen linfocitoxinas, que lesionan la membrana basal glomerular.(19)

A esto se ha relacionado el relativo éxito de tratamientos encaminados a causar interacción en el sistema inmune.(26,27,28, 29)

Aunque existen numerosas observaciones agregadas al estudio de Shalhoub, apoyando su propuesta, las evidencias de que se disponen hasta la fecha son aún indirectas y no concluyentes. (1,23)

### SINDROME NEFROTICO E INFECCIONES.

La susceptibilidad incrementada de estos pacientes hacia las complicaciones infecciosas es bien reconocida. Esta susceptibilidad aumenta aún mas cuando el paciente se encuentra edematoso y asimismo el edema puede ser intensificado durante el curso de una infección intercurrente .(30) Este efecto es presumiblemente resultado secundario a la depleción protéica (globulinas) . (1,30) Asimismo existen claras evidencias que relacionan alteraciones inmunológicas, con hipofunción esplénica con lo que se puede explicar la presencia de hiperplaquetosis y la tendencia a presentar infecciones de repetición. (1,23)

La relación del SN con las infecciones es tan importante que ya Arneil señalaba, que si bien la introducción de la terapia esteroide modificó favorablemente la sobrevida del paciente nefrótico , el cambio mas notable se produjo después de la introducción a la terapeutica clínica de las sulfas y de la penicilina . (2,16)

A la disminución de defensas inmunes característica del SN (19), se suma el efecto antiinflamatorio potente de los corticosteroides y el efecto depresor de la respuesta inmune de los antimetabolitos

utilizados en el tratamiento.(39)

A pesar de que las infecciones constituyen el principal riesgo en el paciente nefrótico y que de hecho constituye su principal causa de muerte, cuando estos pacientes así terminan (3), no conviene emplear profilacticamente antibioticos, por el riesgo de superinfecciones por oportunistas, siendo preferible tratarlas cuando se presentan ,de la manera más racional y enérgica posible.(1,3)

### MOSTAZA NITROGENADA.

Agentes de Alquilación.- En sus fases iniciales ,las investigaciones de estos agentes fueron hechas bajo restricciones de secreto impuestas por su empleo como agentes en la guerra química. Así pues aunque fueron sintetizados inicialmente en 1854, no se describieron las propiedades vesicantes de la Mostaza Sulfurada sino hasta 1887. La notable acción citotóxica de estos compuestos sobre el tejido linfoidal movió a Gilman, Goodman y Daughtery a estudiar el efecto de las mostazas nitrogenadas en el linfocoma trasplantado del ratón en 1949, iniciando con esto la era moderna de la quimioterapia del cáncer . Al terminar la Segunda Guerra Mundial se levantaron las restricciones a la Mostaza Nitrogenada (MN) con lo que se iniciaron publicaciones entre las que destaca la de Gilman y Philips(1946), los resúmenes de Goodman y cols.(1946), Jacobson y cols.(1946), y Rhoads (1946). Se han publicado posteriormente muchas publicaciones entre las que citaremos a Wheller (1973), Connors (1974-1975), Ludlum (1975) ,y Ross (1975).

QUIMICA.- Los quimioterapicos alquilantes tienen su acción al intervenir en reacciones químicas fuerte-

mente electrofílicas por virtud de la formación de intermedios de ion carbonio o de complejos de transición con moléculas blanco. Estas reacciones logran la formación de enlaces covalentes (alquilación), con varias sustancias nucleofílicas. Las MN se consideran químicamente inestables, pero varían mucho en su grado de inestabilidad .

Las Mostazas Nitrogenadas (MN) empleadas en la terapéutica son : Mecloretamina ,Ciclofosfamida ,Mostaza Uraclílica ,Melfalán y Clorambucil .(35)

MECLORETAMINA.- La mecloretamina es la primera de las MN que se introdujo en la medicina clínica y es la droga que nos ocupa en el presente trabajo, siendo la droga de acción mas rápida de su clase . (fig.1)

Absorción , Destino, Eliminación.= Puede ser absorbida por el tubo digestivo y en los sitios de aplicación parenteral, pero por reacciones graves en los sitios expuestos exigen que su administración sea exclusivamente intravenosa. En agua o líquidos corporales la MN sufre con rapidez transformación química y se combina con el agua o con los compuestos recti-

vos de las células de tal modo que a los pocos minutos el medicamento no se encuentra en forma activa. En la orina puede recobrase menos del 0.01 % puesto que se altera con tanta rapidez que no tiene oportunidad de excretarse .(35)

Preparados ,Dosis y vias de Administración.- El clorhidrato de mecloretamina para inyección (Mustargén) , se expende con 10 mg.de clorhidrato de mecloretamina triturados con 90 mg. de cloruro sódico anhidro.la solución debe prepararse inmediatamente antes de cada administración,añadiendo 10 ml. de agua estéril al contenido del envase. La solución debe de inyectarse en el tubo de una trasfusión intravenosa de corriente rápida. La velocidad exacta de la inyección no tiene importancia , con tal de que ésta dure pocos minutos. Generalmente la dosis usada de mecloretamina es de 0.4 mg./kg. Los pacientes que no tienen alteración en la función de la médula ósea toleran a veces 0.6 ó incluso 0.8 mg./kg., sin embargo es de temer la aparición de trombocitopenia y leucopenia en grados peligrosos con estas dosis .

Usos Terapeuticos y Toxicidad. -Su utilidad principal es en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin , en la que aunque ha sido eficaz administrada sola,suele

combinarse con otros agentes antineoplásicos. Su conducta frente a los Linfomas ha sido menos predecible. Se ha utilizado con buen éxito en la Micosis Fungoide Generalizada. Ya no es de utilidad en el tratamiento de las Leucemias y otros trastornos mieloproliferativos.

Como todas las MN ésta es un estimulante poderoso del Sistema Nervioso Central (SNC) .Las náuseas y vómitos son efectos secundarios de estimulación al SNC. Se han descrito convulsiones , parálisis progresivas y efectos colinomiméticos varios. Afortunadamente la emesis que es quizá el efecto secundario más constante de la MN suele detenerse a las 8 horas, aunque las náuseas y anorexia pueden persistir hasta 24 horas.

Su acción citotóxica se extiende a las células normales en especial al sistema hematopoyético, lo que ocasiona depresión de la médula ósea con leucopenia y trombocitopenia resultantes. Sin embargo son raras las complicaciones hemorrágicas.

En la piel se ven algunos casos de erupción maculopapular, la que no es contraindicación para mantener el tratamiento. Se ha descrito Herpes Zoster como acompañante del tratamiento con MN .

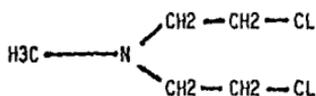
En las mujeres hay que tener en cuenta que la MN pro-

duce : irregularidades menstruales ,se han encontrado malformaciones fetales en animales de experimentación y existen datos para pensar en la detención de maduración de los folículos De Graaf, aún cuando no suele haber lesión permanente de la función ovárica . Las reacciones locales son secundarias a extravasación en el tejido subcutáneo, lo que produce induración fuerte y dolorosa y que suele persistir por mucho tiempo con alto riesgo de esfacelación. La tromboflebitis y trombosis son complicaciones posibles a la administración de MN , aunque son raramente vistos .(35)

---

F I G U R A      N U M .    1

---



---

ESTRUCTURA QUIMICA DE LA MECLORETAMINA

---

## ANTECEDENTES TERAPEUTICOS.

Históricamente la parte más impresionante del SN ha sido el edema (2,5), por lo que los tratamientos iniciales se encaminaron a provocar la diuresis con procedimientos diversos . (26,27,28)

Los pioneros en el tratamiento esteroideo del SN fueron Fansworth y Metcalf (31,32) y partiendo de sus observaciones acerca del uso de la ACTH , rápidamente se integran los esteroides en el arsenal obligado para el tratamiento del SN .(5,11,30)

En 1949 Chasis , Goldring y Baldwin son los primeros en utilizar la MN en pacientes nefrópatas en un intento de bloquear de ésta manera los mecanismos antígeno/anti cuerpo. (4)

Con base a éste reporte se inicia el uso de éste agente alquilante para el tratamiento del SN.

En 1953 Mercier y Sterzman del departamento de Pediatría de la Clínica de Cláveland , utilizaron ACTH y MN en forma simultánea en 9 pacientes en los que la ACTH y la MN habian fallado como monoterapia. En 8 pacientes se encontró disminución de la proteinuria y sin recaídas a los 9 meses de seguimiento .(5)

Durante la siguiente década la MN en adición a terapia corticosteroide fue utilizado en forma preferencial . (5,6,7,8,11)

En 1963 otro agente alquilante , la ciclofosfamida , fue favorablemente recomendada para el tratamiento del SN ,por lo que la MN cayó en desuso . (8)

Durante esta etapa diversas drogas antineoplásica fueron ensayadas para el tratamiento del SN con éxitos variables (12,32,33,34).

En 1976 Fine , Muñoz y cols., utilizan nuevamente la MN con el fin de producir remisión en pacientes con SN Corticorresistente , encontrandose en todos sus pacientes remisiones con ciclos variables de administración de MN.(8)

El uso de la MN en la terapeutica del paciente nefrótico se ha mantenido , si bien en forma esporádica y generalmente con el fin de inducir remisiones en pacientes con recaídas frecuentes , corticorresistentes , corticodependientes o en aquellos pacientes con toxicidad esteroidea. (8,10)

Schoeneman , Spitzer y Greifer señalan recientemente 46% de remisiones a 27 meses de seguimiento. (9)

Sin embargo el tratamiento con MN posiblemente no sea util a todas las formas histologicas ; pues reportes recientes en que se correlaciona respuesta al tratamiento con éste farmaco en la variedad histologica esclerosis focal,sugieren que posiblemente su efecto sea nulo.(10)

## MATERIAL Y METODO.

### DEFINICIONES.

No Remisión.- Pacientes que despues del tratamiento se mantienen con proteinuria, anormalidades bioquímicas y datos clínicos de SN.

Remisión .- Desaparición completa de proteinuria ,anormalidades bioquímicas y clínicas del SN.

Remisión parcial.- Persistencia de proteinuria en rango nefrótico (12) (más de 40 mg./M2/S.C./hora) pero con mejoría bioquímica y/o clínica.

En un estudio retrospectivo abarcando un período de 13 años , comprendidos de diciembre de 1974 a febrero de 1987 , se revisaron los expedientes clínicos de pacientes del Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México .

Se incluyeron a todos los pacientes que siendo portadores de SN primario ,hubieran recibido tratamiento con MN ,en base a no poder recibir tratamiento prolongado con esteroides o ciclofosfamida por infecciones frecuentes .

El SN se diagnosticó con base clínica y bioquímica de acuerdo a los criterios establecidos por el Grupo

Colaborativo Internacional para el Estudio de Enfermedades Renales en Niños (12) .

Todos los pacientes habían recibido intentos frustrados de tratamiento corticosteroide , según los criterios recomendados por el Grupo Colaborativo Internacional . (12)

El seguimiento se hizo 6 meses previos al tratamiento y durante los 6 meses posteriores al mismo .

El tratamiento consistió en 10 mg. de prednisona administrada diariamente por 10 días y MN administrada vía intravenosa calculada a 0.1 mg./kg/día , por 4 días consecutivos .

Todos los pacientes menos uno tuvieron biopsia renal percutanea antes del tratamiento .

Después de su egreso hospitalario se les realizó seguimiento en la Consulta Externa de Nefrología del Hospital Infantil de México ; incluyendose en sus exámenes de control : Examen General de Orina , Colesterolemia y Determinaciones de niveles de Albúmina Sérica .

De acuerdo a los parámetros señalados , se evaluó la respuesta al tratamiento en estas consultas, valorando el tipo de Respuesta Inmediata y el Estado Clínico a los 6 meses post tratamiento .

Se incluyeron como datos de interés las variables : sexo , edad , procedencia , tiempo de evolución (del SN ) previo al tratamiento ; haciéndose la evaluación en meses totales y ciclos completos de tratamiento en forma separada (se entiende por ciclo completo, la administración de prednisona 60 mg./dia/M2 S.C. diariamente por 4 semanas ,seguido de administración alterna de 40 mg./dia/M2 S.C., por 4 semanas más).

Se investigaron también las reacciones secundarias atribuibles a la administración de la MN .

Con respecto a las infecciones , intencionadamente se trató de establecer su duración y magnitud. Cuando no se mencionaba la duración de éstas, se le asignó un tiempo promedio en el que razonablemente de acuerdo al tipo de infección se esperaría su curación. Con estos datos se tabularon los días totales de infección antes y después del tratamiento .

Todas las determinaciones laboratoriales se efectuaron en el Laboratorio del Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México o en el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México .

Las biopsias renales percutáneas se efectuaron en el área destinada para este procedimiento en el Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México y se procesaron en los laboratorios de Histopatología : el Central y en el perteneciente al Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México .

## RESULTADOS.

De acuerdo a los lineamientos señalados se tuvo a un grupo de 10 pacientes (cuadro 1) .

El promedio de edad fué de 5.3 años ,con el rango de edad mayor de 11 años y menor de 2 años .

Todos los pacientes fueron del sexo masculino .

El tiempo máximo de evolución previo al tratamiento de 43 meses y el menor de 3 meses .

A todos los pacientes con una excepción , se les practicó Biopsia Renal Percutanea .

El tipo histológico predominante fué : Cambios Glomerulares Mínimos (CGM), con 5 casos ; 2 casos correspondieron a Hialinosis Segmentaria y Focal(HSF) en un caso se encontró la HSF asociada a Acidosis Tubular Proximal y ,el último caso correspondió a una Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1 (GN MP Tipo 1) , ( cuadro 1) .

Siete del total de pacientes se encontraron con remisión total como respuesta inmediata al tratamiento (70%) (cuadro 2) .

CUADRO 1 . ANTECEDENTES CLINICOS DE 10 NIROS CON SINDROME NEFROTICO QUE RECIBIERON MOSTAZA NITROGENADA .

| PAC. | EDAD (años) | EVOLUCION (meses)* | CICLOS PREVIOS DE 8 SEMANAS | RESPUESTA A PREDNISONA      | DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO |
|------|-------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1    | 3           | 8                  | 2                           | Resistente                  | E.S.F.                      |
| 2    | 11          | 16                 | 2                           | Resistente                  | L.G.M.                      |
| 3    | 5           | 27                 | 1                           | Resistente                  | E.S.F.                      |
| 4    | 6           | 43                 | 1                           | Resistente                  | L.G.M.                      |
| 5    | 10          | 14                 | 1                           | Resistente                  | G.N.M.P.                    |
| 6    | 4           | 32                 | 3                           | Remisión con Rec.frecuentes | L.G.M.                      |
| 7    | 2           | 3                  | 0                           | Ciclo incompleto            | L.G.M.                      |
| 8    | 6           | 3                  | 0                           | Ciclo incompleto            | E.S.F.                      |
| 9    | 3           | 12                 | 0                           | Ciclo incompleto            | L.G.M.                      |
| 10   | 3           | 4                  | 0                           | Ciclo incompleto            | No tuvo biopsia             |

\* Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el tratamiento con mostaza nitrogenada  
 ESF: Esclerosis segmentaria focal;; LGM: Lesiones glomerulares mínimas .  
 GNMP: Glomerulonefritis membranoproliferativa .

En 2 pacientes se observó remisión parcial (20%) y solamente en un caso (paciente 3), no se encontró respuesta al tratamiento .

Así pues las remisiones totales y parciales valoradas en conjunto ocurrieron en 9 pacientes (90%) ( cuadro 2 ) .

Al finalizar el seguimiento a los 6 meses posteriores al tratamiento , se encontraron a 5 pacientes en remisión sostenida (50%) ; 2 pacientes que habían remitido inicialmente recayeron (pacientes 8 y 9 ) y los 2 pacientes que habían respondido con remisión parcial permanecieron igual .

El paciente que no respondió al tratamiento falleció a los 5 meses después del mismo por Sepsis .

Tomando en cuenta remisiones parciales y totales sostenidas al final del seguimiento , suman 7 casos (70%) .

Por su respuesta al tratamiento con corticoides antes de la administración de la MN , se encontraron 5 pacientes corticorresistentes (casos 1 al 5), un paciente fué corticosensible con recaídas frecuentes (caso 6) , y en 4 pacientes no fue posible determinar respuesta a corticoides por no haber recibido ningún ciclo completo( casos 7 al 10 ) .

Durante el seguimiento antes y después del esquema de MN se tuvo una media de días/paciente/infección de 32 días (total) ; correspondiendo 25.9 días/paciente/infección durante los 6 meses previos al tratamiento ,contra 6.1 días/paciente/infección observados en los 6 meses posteriores (cuadro 2) .

La mayoría de pacientes se ingresaron únicamente para recibir terapia con MN (7 casos), en los restantes se aprovechó el momento en que estuvieran ingresados para la administración de este tratamiento .

No se reportó ninguna complicación en la mayoría de casos por la administración de MN ( 6 pacientes ). Dos pacientes tuvieron vómitos y uno tuvo vómitos y diarrea durante el tratamiento. Finalmente un paciente tuvo vómitos y leucopenia leve sin plaquetopenia , no siendo necesario suspender el tratamiento en ningún caso.

CUADRO 2 . RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON MOSTAZA NITROGENADA EN 10 NIROS CON SINDROME NEFROTICO

| PAC. | DIAS CON INFECCION<br>6 MESES ANTES | DIAS CON INFECCION<br>6 MESES POST Tx | RESPUESTA<br>INMEDIATA | ESTADO CLINICO<br>6 MESES POST Tx |
|------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| 1    | 22                                  | 0                                     | Remision<br>completa   | Remision<br>completa              |
| 2    | 15                                  | 0                                     | Remision<br>completa   | Remision<br>completa              |
| 3    | 15                                  | 20                                    | Negativa               | Falleció                          |
| 4    | 15                                  | 0                                     | Remision<br>completa   | Remision<br>completa              |
| 5    | 15                                  | 10                                    | Remisión<br>parcial    | Remisión<br>parcial               |
| 6    | 40                                  | 0                                     | Remisión<br>completa   | Remisión<br>completa              |
| 7    | 7                                   | 0                                     | Remisión<br>parcial    | Remisión<br>parcial               |
| 8    | 45                                  | 10                                    | Remisión<br>completa   | Recaída                           |
| 9    | 45                                  | 21                                    | Remisión<br>completa   | Recaída                           |
| 10   | 40                                  | 0                                     | Remision<br>completa   | Remisión<br>completa              |

## DISCUSION

A pesar de las limitantes que implica un estudio como el presente : A).-por ser retrospectivo y por ello carecerse de datos frescos y B).- por encontrarse con un grupo limitado de pacientes , consideramos que la población estudiada es bastante representativa , aún cuando es prudente aclarar que nuestro Hospital es de concentración y sus servicios son ocupados en forma mayoritaria, por la población socioeconómicamente desprotegida .

Creemos que sin lugar a dudas se establece el beneficio del tratamiento con MN en un ciclo corto de administración en pacientes nefróticos , que siendo portadores de infecciones frecuentes , no podían ser candidatos al tratamiento esteroideo habitual y teniendo en nuestra estadística incluso a 4 pacientes que no habían recibido ningún ciclo esteroideo completo . En estos pacientes igualmente era prohibitivo el intentar su tratamiento con ciclofosfamida , la que requiere para su administración períodos mas prolongados de tiempo.

Son bastante claros los resultados al tabular los días/paciente/infección previos al tratamiento y los observados despues del mismo en que se encuentra marca-

da reducción de los días de infección por paciente .

Por lo expuesto no se consideró necesario establecer graficas u otras mediciones estadísticas para este caso , como seria la X2 , por lo obvio de los resultados.

Aún en los casos en que se encontró remisión parcial, se observó marcada reducción en los días de infección despues del tratamiento y en un caso de remision parcial se vio completamente libre de infección durante los 6 meses de seguimiento .

El único caso en que no se obtuvo respuesta al tra tamiento y que correspondió histologicamente a una HSF con acidosis tubular proximal , tuvo una evolución tórpida , encontrandose como complicación Sepsis , lo que originó su defunción . Es de señalarse que este deceso no tuvo relación con la administración de MN pues ésta complicación ocurrió 5 meses después del tratamiento.

No deja de llamar la atención el hecho de que todos los pacientes que llenaron los criterios de inclusión para el presente estudio fueran del sexo masculino ; creemos que esto puede ser debido a una asociación fortuita , sin embargo debe ser tomado en cuenta para estudios futuros , pues no deja de ser interesante , al

igual que no se ha explicado la razón de una mayor frecuencia de nefrosis lipoidea en varones , encontrándose hasta variaciones de un 70 a 72% de los casos.(16)

El rango de edad encontrado, también se encuentra un poco por encima de los reportes, pues mientras nuestros pacientes tuvieron una media de edad en 5.3 años; lo esperado es que sea una enfermedad de preescolares en contrando característicamente el 50% antes de los 4 años de edad y casi las tres cuartas partes antes de los 5 años de edad (16) .

Una explicación para éste último dato es que estas estadísticas se refieren exclusivamente a nefrosis lipoidea y en nuestra serie solamente la mitad (5 casos) pertenecen a ésta variedad histológica .

Por otro lado los resultados en cuanto a remisiones a los 6 meses de seguimiento de 70% , no se contraponen a lo reportado en virtud de encontrarse entre éstas 2 remisiones parciales , lo que nos dá un 50% de remisiones totales durante este seguimiento , debiéndose de tomar en cuenta de que estas cifras posiblemente se modifiquen en un seguimiento mas prolongado y posiblemente se acerquen mucho al 46% de remisiones descritas por Schoenman , Spitzer y Greifer (9) .

ESTOY  
1977  
119  
1977

De acuerdo a lo esperado la mayoría de pacientes con la variedad histologica CGM se encontraron en remisión después del tratamiento con MN menos en uno en el que se observó remisión parcial , si bien se prolongó hasta terminar el seguimiento . En otro paciente con CGM se observó recaída .

Ninguna de las reacciones secundarias atribuibles a la administración de la MN fueron de gravedad suficiente para obligar a discontinuar éste tratamiento.

La relativa seguridad de éste agente alquilante aunado a que necesariamente se administra por via intravenosa , elimina la posibilidad de incumplimiento .

## CONCLUSIONES

- 1.- Existe indudablemente beneficio en el tratamiento breve con MN y prednisona en el paciente con SN e infecciones frecuentes , como lo demuestran los datos presentados en el presente estudio (cuadro 2 ) ,en que se observa marcada reducción de los días/paciente/infección post tratamiento .
- 2.- Los datos obtenidos en nuestra población de pa - cientes nefrópatas es muy semejante a lo reportado en la literatura .(3,16)
- 3.- Es un dato interesante el hecho de que todos los pacientes captados para nuestro estudio , sean del sexo masculino ,lo que podría ser una asociación fortuita ;pero el hecho de no explicarse hasta ahora la razón de la preponderancia del sexo masculino en la nefrosis lipoidea hace que este dato sea interesante .(16)
- 4.- Tal como se esperaba el tipo de alteración histológica correlacionó aceptablemente con los resultados esperados al tratamiento . (cuadros 1 y 2)
- 5.- Como se planteó en la hipótesis,se tuvo un gran número de remisiones al finalizar el estudio,el cual aún sin grupo testigo, creemos que un índice de 70% de remisiones a los 6 meses, puede ser considerado como adecuado.Estas cifras posiblemente se modifiquen en un seguimiento mas prolongado .(3,9,10)

6.- Finalmente este trabajo basa su importancia al abrir nuevas interrogantes y dar pie a estudios de continuación , pues si bien la MN tiene un potencial tóxico no desdeñable , por requerir poco tiempo para su administración se perfila como un tratamiento útil para pacientes nefróticos con infecciones de repetición .

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Meneghelli RJ,; *Pediatría* 3a ed .  
Publicaciones Médicas Mediterraneo  
Santiago Chile . 1986 (1078)
- 2.- Arneil GC,; The nephrotic syndrome;  
*Ped Clin N Amer* 18; 547:1971
- 3.- Gordillo-Paniagua G, Mota-Hernandez  
F., Velazquez Jones L., *Nefrología  
Pediátrica* 1a. ed. México; Ediciones  
Médicas del Hospital Infantil de Mé-  
xico 1980 (133) .
- 4.- Chasis H, Goldring W, and Balwin DS,  
Effect of febrile plasma, typhoid vac-  
cine and nitrogen mustard on renal  
manifestations of human glomerulone-  
phritis . *Proc. Soc. Exper. Biol .  
and Med* ; 71:565 ;1949
- 5.- Taylor RD., Nephrotic syndrome ;  
Treatment with ACTH and nitrogen  
mustard ; *Med Clin North Am* ; 39:  
995 , 1955
- 6.- Lestina FA, Freeman S, and Wilson H;  
Treatment of the nephrotic syndrome  
with nitrogen mustard and ACTH : *J  
Lab Clin Med* , 42; 918 , 1953
- 7.- West CD, : Use of combined hormone  
and mechlorethamine (nitrogen mus-  
tard ) therapy in lipid nephrosis,  
*Am J Dis Child* ;95:498 ; 1958
- 8.- Fine BP , Muñoz AR, ; Nitrogen mus-  
tard therapy in children with nephro-  
tic syndrome unresponsive to corti-  
costeroid therapy , *J Pediatr* : 89;  
1014 , 1976 .

- 9.- Schoeneman MJ, Spitzer A, Greifer I., Nitrogen mustard therapy in children with frequent-relapsing nephrotic syndrome and steroid toxicity , Am J Kidney Dis 2(5):526-9 ,1983
- 10.- Broyer M, Meziene A, Kleinknecht C, Hieu-Vat P. :Nitrogen mustard therapy in idiopathic nephrotic syndrome of childhood . Int J Pediatr Nephrol 6(1):29-34 ,1985
- 11.- Greenman L, Weigen FA, and Danowski TS. : Therapy of the nephrotic syndrome : sodium restriction, dextran , and corticotrophin (ACTH) alone or combined with nitrogen mustard , Am J Dis Child , 89:169; 1955
- 12.- Abremowicz M, Arneil GC, Barnett HL, Barron SA, Edelmann CM, Jr., Gordillo PG, Greifer I, Hallman N, Kobayashi O, and Tiddens HA. :Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome , Lancet 1:959; 1970
- 13.- Barnes AL, Moll HG, Janeway AC, Nephrotic syndrome : 1.- Natural history of the disease . Pediatrics 5:406; 1950
- 14.-Schlesinger ER, Sults HA., Mosher WE., Faldman JG., : The nephrotic syndrome Am J Dis Child , 116:623;1968
- 15.-Sudesh P., Makkar, Heymann W.,:The idiopathic nephrotic syndrome of childhood, Am J Dis Child , 127:830;1974
- 16.-Velazquez JL., Alcalá CO., Scovino GR., Motz HF., Gordillo PG.,:Evolución y pronóstico de la nefrosis lipóidea en niños , Bol Hosp Infant Mex , 4:731;1976

- 17.-Holliday MA., Barrett TM., Vernier RL.,: Paediatric Nephrology 2a. ed. Edit. William and Wilkins, Baltimore ,445-456 ; 1967
- 18.-Lange K., Craig F., Gorman J., Slobody L., Gaur G., Locasto F., : Changes in serum complement during the course and treatment of glomerulonephritis . Arch Inter Med , 88:433;1951
- 19.-Shalhoub RJ., Pathogenesis of lipid nephrosis a disorder of T-cell function, Lancet 2:556;1974
- 20.-Leuhsy RJ., Malleeson PA., Barrett TM., Soothill JF.,: Circulating immune complex in steroid responsive nephrotic syndrome. N England J Med , 296:126; 1978
- 21.-Eyles KE., Mallick NP., Taylor G.,: Evidence for cell mediated immunity to renal antigens in minimal change nephrotic syndrome , Lancet , 1:1158 1976
- 22.-Ingelfinger JR., Link WA., Davis AE., Grupe WE.,: Serum immunoglobulins in idiopathic minimal change nephrotic syndrome , N Eng J Med, 294:50;1976
- 23.-Zuñiga AV., Roberti RE., López MA., Gordillo PG.,: Inmunoglobulinas séricas en el síndrome nefrótico idiopático, Bol Med Hosp Infant Mex ,34: 1185 ;1977
- 24.-Giangiocomo J., Cleary TG., Cole BR., Hoffsten P., Robson AM., Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome , A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome ,N Eng J Med ,293: 8-12; 1975

- 25.-Grupe WE.,:Nephrology forum, relapsing nephrotic syndrome in childhood., Kidney Int , 16:75-85; 1979
- 26.-Blumberg RW., Cassady HA.,: Effect of measles on the nephrotic syndrome , Am J Dis Child , 73:151 ;1947
- 27.-Gilbertesen AS., Bashior F.,:Use of malaria therapy in nephrotic syndrome , JAMA , 241:1264-1266;1949
- 28.-Goodman HC., Baxter JH.,: Treatment of the nephrotic syndrome with cloroquine , Lancet , 7045:527; 1958
- 29.-Shehadeh IH., Demers LM., and Abt AB., Indometacin and the nephrotic syndrome. JAMA , 241:1264-1266; 1979
- 30.-Wallace W., McCrory , Macaulay D.,: Recent advances in the management of renal disease in children (Part 1), Pediatrics 19:481; 1957
- 31.-Matcoff J., Rance CP., Kelsey WM., Nakasone N., and Janeway CA., : Adrenocorticotrophic hormone(ACTH) therapy of the nephrotic syndrome, Pediatrics 10:543-564; 1952
- 32.-Fansworth EB.,:Studies on the influence of the adrenocorticotrophin in acute nephritis in simple nephrosis and nephrosis with azotemia., Proc of the First Clin ACTH Conference Ed. By More Jr. Philadelphia , Blakiston , 1950
- 33.-Williams SA., Bekker SP., Ingelfinger JR., Grupe WE.,: Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood , N Eng J Med , 302:929; 1980

- 34.-Trompeter RS., Barratt TM., Kay R.,  
Turner RW., Soothill JF., : HLA etopy  
and cyclophosphamide in steroid-res-  
ponsive childhood nephrotic syndrome,  
Kidney Int 17:113-117; 1980
- 35.-Goodman SL., Gilman A., ; Bases farm-  
cológicas de la terapeutica , 2a. ed.  
Edit. Interamericana , 1053-1059: 1978