

11237

Universidad Nacional 138
Autónoma de México 2-j



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Hospital General Centro Médico La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social
Curso de Especialización en Pediatría Médica

DETERMINACION DE BETA 2 MICROGLOBULINA EN LA ORINA DE NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO COMO INDICADOR DE DISFUNCION TUBULAR.

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el Título de
Especialista en Pediatría Médica
p r e s e n t a

DR. JOSE ENRIQUE ORTEGON RUIZ



IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

México, D. F.

TESIS CON
PAPEL DE ORIGEN

1992



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

OBJETIVO	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2-4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
HIPOTESIS	6
MATERIAL Y METODOS	7-8
RESULTADOS	10-15
DISCUSION	16-18
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20-21

OBJETIVO

-1-

**DEMOSTRAR QUE EL NIÑO CON SINDROME NEFROTICO CURSA CON DAÑO
TUBULAR RENAL, VALORADO MEDIANTE LA DETERMINACION DE BETA 2
MICROGLOBULINA EN LA ORINA.**

Bajo el término de Síndrome Nefrótico se engloban alteraciones clínicas y bioquímicas específicas: Edema de magnitud variable, Hipoalbuminemia, Albuminuria e Hiperlipidemia. Los criterios internacionales establecen (1) que se puede hablar de Síndrome Nefrótico cuando se encuentran Albúmina sérica menor de 2.5 g/dl y Albuminuria mayor de 40 mg/h/1.2 SC en colección nocturna de 12 horas.

El Síndrome Nefrótico se puede presentar en todas las edades de la vida (2,3) y su mayor frecuencia se observa entre los 2 y 5 años. En la gran mayoría de casos su origen es desconocido y se le ha denominado Síndrome Nefrótico Idiopático.

Desde hace ya algunos años se menciona (4) que bajo diferentes estímulos externos tales como: infecciones, picaduras de insectos, ingestión de medicamentos, vacunas, etc., el sistema inmunológico a través de una clona de linfocitos T, libera a la circulación proteínas catalogadas como linfocinas, capaces de modificar la permeabilidad de la membrana basal glomerular, lo que permite el paso de proteínas entre ellas la albúmina y otras globulinas que explican de manera parcial

algunos de los aspectos fisiopatológicos que suceden en esta entidad (5,6).

En base a esta teoría se ha propuesto que las alteraciones renales son únicamente expresión clínica de un desorden inmunológico primario complejo, y hasta ahora, el estudio se ha enfocado básicamente a determinar las características -- histológicas de la lesión glomerular, respuesta a diversos fármacos, complicaciones clínicas, etc., y no es sino hasta en fecha reciente en que las investigaciones se diversifican y se sabe hoy en día, que no solo el glomérulo es el -- que se ve afectado, sino también el funcionamiento tubular (7), y no tan solo el hecho de la participación, sino que parece ser que las alteraciones en la funcionalidad a este nivel, aparecen primero que las alteraciones glomerulares -- como lo demuestra la presencia de aminoácidos en la orina -- de estos pacientes, lo cual de manera indirecta traduce una disminución en su reabsorción tubular, y hoy en día es posible determinarla de manera más exacta (la capacidad de ---- reabsorción tubular), gracias al conocimiento biológico de la Beta 2 microglobulina, que debido a su bajo peso molecular de 11,800 daltons, es filtrada a través del glomérulo -- normal y su reabsorción y catabolismo se lleva a cabo por las

células del túbulo proximal. Con este conocimiento se puede concluir, que el incremento en los niveles séricos de beta 2 microglobulina reflejan ya sea un aumento en la síntesis o bien una disminución en su filtración glomerular. Por último un aumento de beta 2 microglobulina en la orina, reflejará un defecto en la reabsorción tubular y/o un posible incremento en la carga filtrada (8).

Los estudios de la biosíntesis de beta 2 microglobulina concluyen que se lleva a cabo en todas las células, excepto por los eritrocitos y las células trofoblásticas.

Debido a la constancia de su síntesis, ha probado ser de utilidad tanto para determinar la tasa de filtración glomerular, con una mayor fidelidad que los métodos clínicos convencionales y dado que su reabsorción y catabolismo se llevan en forma completa en el túbulo, es de utilidad para determinar la capacidad de reabsorción tubular (9).

Es posible encontrar elevación de la concentración sérica de beta 2 microglobulina en ausencia de enfermedad renal, como sucede en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica o bien con padecimientos neoplásicos malignos, por lo que en estos casos el estudio carece de utilidad para valorar la función renal (10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el síndrome nefrótico ocurre daño glomerular inmunológico, al cual se han atribuido todas las alteraciones observadas en dicha patología. En base a la aminociduria que presentan estos pacientes se ha sospechado daño tubular concomitante o incluso sea primario al daño glomerular, pero hasta ahora no se ha estudiado en forma concluyente este aspecto. El conocimiento de que la medición de beta 2 microglobulina en orina se correlaciona bien con el daño tubular renal, nos orienta a investigar en forma definitiva la presencia de disfunción tubular renal en el síndrome nefrótico.

HIPOTESIS DE NULIDAD (H₀)

LA CUANTIFICACION DE BETA 2 MICROGLOBULINA URINARIA EN LOS NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO NO TIENE UTILIDAD PARA DETERMINAR DISFUNCION TUBULAR RENAL.

HIPOTESIS ALTERNA (H₁)

LA CUANTIFICACION DE BETA 2 MICROGLOBULINA URINARIA EN LOS NIÑOS CON SINDROME NEFROTICO ES UTIL COMO INDICADOR DE DISFUNCION TUBULAR RENAL.

MATERIAL Y MÉTODOS

-7-

Se estudiaron un total de 27 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico idiopático, del servicio de Nefrología - Pediatría del Hospital General Centro Médico La Reza. De estos, 21 con el síndrome inactivo y 6 con el síndrome activo. El criterio diagnóstico se basó en proteinuria mayor de 40 mg/h/m² SC e hiposbémia menor de 2.5 g/dl, y fue requisito para incluirlos en el estudio, que no estuvieran recibiendo esteroides, citostáticos o bien que no cursaran con alguna infección intercurrente. En todos los pacientes se colectaron 2 ml de orina de la primera micción matutina, la medición de beta 2 microglobulina y de aminoácidos en orina se realizó en el Laboratorio Central del Hospital General Centro Médico La Reza, donde se proporcionaron los valores de referencia de ambos productos.

No obstante tratarse de un estudio no invasivo, todos los familiares fueron informados del mismo y se les solicitó autorización por escrito.

El método estadístico que se aplicó a los resultados obtenidos, fue la prueba de confiabilidad de la media, la "r" de

Pearson y la "t" de Student para muestras independientes.

NO
THAT
DAYS

is

RESULTADOS

-10-

Se estudiaron un total de 27 pacientes con Diagnóstico de Síndrome Nefrótico Idiopático, del Servicio de Nefrología del Hospital General Centro Médico La Raza, de estos, 21 con Síndrome Nefrótico Idiopático inactivo y 6 con Síndrome Nefrótico Idiopático activo. En el total de pacientes estudiados se cuantificó la excreción urinaria de beta 2 microglobulina, en 24 pacientes, 18 inactivos y 6 activos se determinó la excreción urinaria de aminoácidos. Los valores de referencia tanto para beta 2 microglobulina como para aminoácidos en orina, fueron proporcionados por el Laboratorio Central del Hospital General Centro Médico La Raza.

Al comparar los resultados de beta 2 microglobulina urinaria entre los niños con Síndrome Nefrótico Idiopático inactivo entre los obtenidos en niños con el Síndrome activo, observamos que existe una diferencia significativa con una media de 0.101 ± 0.0082 $\mu\text{g/l}$ para los niños con el Síndrome inactivo, y una media de 1.13 ± 0.0065 $\mu\text{g/l}$ en los niños con el Síndrome activo, con un valor de t de 3.53 y una $p < 0.01$, como se muestra en la tabla 1 y las gráficas 1 y 2.

Al comparar la excreción urinaria de aminoácidos entre los 2 grupos, no observamos diferencias con valor estadístico, siendo la media en el grupo inactivo de 12.36 ± 6.33 y en el grupo activo de 14.03 ± 5.69 , como se muestra en la tabla 2.

Cuando se intento correlacionar la excreción urinaria de beta 2 microglobulina y la de aminoácidos, no se observo en relación en ninguno de los grupos ni al compararlos entre sí.

EXCRECION URINARIA DE BETA 2 MICROGLOBULINA EN PACIENTES CON
SINDROME NEFROTICO.

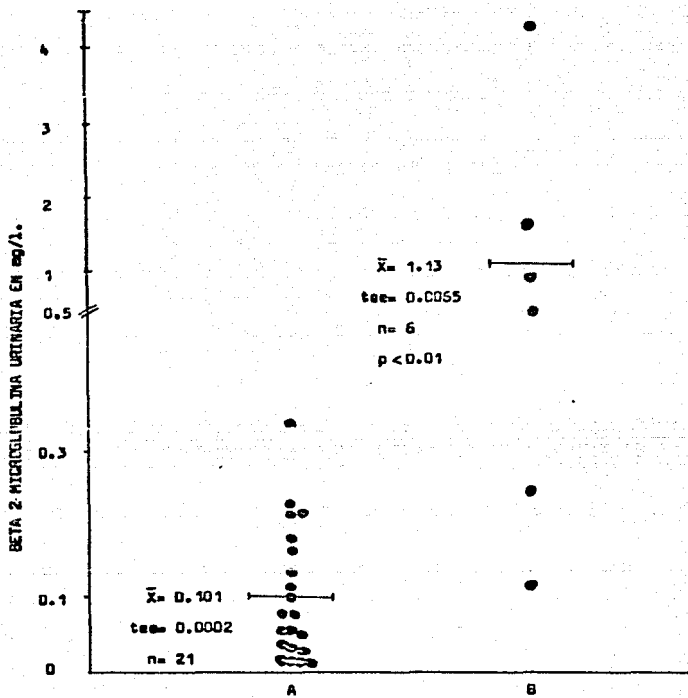
SINDROME NEFROTICO INACTIVO		SINDROME NEFROTICO ACTIVO *	
PACIENTE	BETA 2 MICROGLOBULINA mg/l.	PACIENTE	BETA 2 MICROGLOBULINA mg/l.
1	0.112	1	0.495
2	0.132	2	0.250
3	0.036	3	0.111
4	0.107	4	1.7
5	0.210	5	0.8
6	0.027	6	4.368
7	0.228		
8	0.320		
9	0.010		
10	0.060		
11	0.065		
12	0.030		
13	0.054		
14	0.210		
15	0.068		
16	0.010		
17	0.010		
18	0.010		
19	0.044		
20	0.180		
21	0.140		

Valor de referencia 0.3 mg/l.

* $p < 0.01$

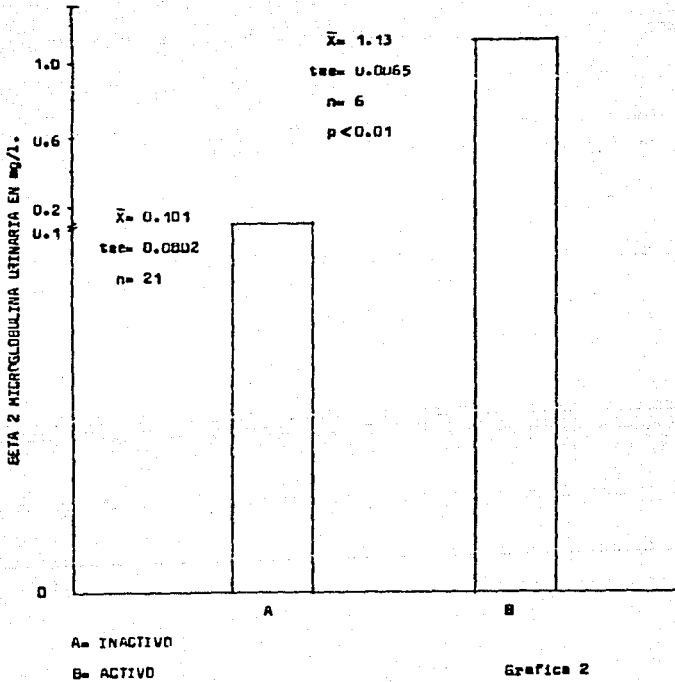
Table 1

EXCRECION URINARIA DE BETA 2 MICROGLOBULINA EN PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO



Gráfica 1

EXCRECIÓN URINARIA DE BETA 2 MICROGLOBULINA EN PACIENTES CON SÍNDROME NEFRÓTICO.



EXCRECION URINARIA DE AMINOCIDOS EN PACIENTES CON SINDROME NEFROTICO.

SINDROME NEFROTICO INACTIVO		SINDROME NEFROTICO ACTIVO *	
PACIENTE	AMINOCIDOS ng%	PACIENTE	AMINOCIDOS ng%
1	10.7	1	7.6
2	8.9	2	20.4
3	3.2	3	12.2
4	10.6	4	7.6
5	15	5	18.9
6	6.7	6	17.5
7	14.2		
8	26.2		$\bar{X} = 14.03 \pm 5.69$
9	9.8		
10	7.6		
11	4.3		
12	13.5		
13	11.9		
14	27.7		
15	13.5		
16	13.1		
17	15.5		
18	10.6		
	$\bar{X} = 12.38 \pm 6.33$		

Valor de referencia 1.29 ng%

* No significativo.

Tabla 2

DISCUSION

-16-

El Síndrome Nefrítico Idiopático, es una condición patológica que se ha atribuido desde hace algunos años (4), a un trastorno inmunológico mediado por una clona de linfocitos T, que liberan a la circulación proteínas catalogadas como linfocinas, capaces de modificar la permeabilidad de la membrana basal glomerular permitiendo el paso de proteínas entre ellas la albúmina y otras globulinas, que explican de manera parcial algunos de los aspectos fisiopatológicos que suceden en esta entidad (5,6). Hoy en día se sabe, que no solo el glomerulo es el que se ve afectado, sino tambien el funcionamiento tubular (7), y parece ser que las alteraciones funcionales aparecen primero a éste nivel que las alteraciones glomerulares, hipótesis que se basa en la presencia de aminoácidos en la orina de estos pacientes, lo cual de manera indirecta traduce disminución de su reabsorción tubular. Conociendo que una microglobulina, la beta 2, por su bajo peso molecular es filtrada a través del glomerulo normal y posteriormente es reabsorbida y catabolizada en las células del tubulo proximal (8), realizamos un estudio comparativo entre la excreción urinaria de beta 2 microglobulina

y aminoácidos, en niños con Síndrome Nefrótico Idiopático - inactivo y otro grupo de niños con el Síndrome activo. Observamos que en la forma inactiva, la excreción urinaria de beta 2 microglobulina es normal y que el incremento de manera importante en los niños con el Síndrome activo, en tanto -- que la excreción urinaria de aminoácidos se mantiene elevada y sin diferencia, tanto si el Síndrome es activo como -- inactivo.

El hecho de que los niños con Síndrome Nefrótico Idiopático inactivo presenten excreción urinaria baja de beta 2 microglobulina y elevada de aminoácidos, preocupan que la permeabilidad glomerular en estos casos no se encuentre afectada, pero parece el daño tubular proximal en base a la falta de reabsorción de aminoácidos, y el incremento en la excreción urinaria de beta 2 microglobulina sin modificación de la excreción urinaria de aminoácidos en los casos de Síndrome Nefrótico Idiopático activo, hace pensar que el problema en esta situación, es un incremento en la permeabilidad glomerular sin mayor incremento del daño tubular.

En base a estos resultados, podemos considerar que en el -- Síndrome Nefrótico Idiopático, se produce daño glomerular y tubular, sin que podamos hasta ahora determinar cual ocurre

primero. Podemos pensar que el daño tubular es más severo - que el glomerular, o bien que la capacidad de restauración glomerular es mejor que la del túbulo renal, considerando - que en el Síndrome Nefrótico Idiopático inactivo se mantiene elevada la excreción urinaria de aminoácidos, con excreción normal de beta 2 microglobulina.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES

-19-

- 1.- En el Síndrome Nefrótico Idiopático ocurre daño glomerular y tubular sin que podamos establecer cual ocurre primero.
- 2.- El daño tubular parece ser más severo que el glomerular o bien la capacidad de regeneración glomerular es mejor que la tubular.
- 3.- La determinación de beta 2 microglobulina urinaria en niños con Síndrome Nefrótico Idiopático, es útil como parámetro de control de remisión o actividad de la enfermedad.
- 4.- La determinación de aminoácidos urinarios en niños con Síndrome Nefrótico Idiopático, no tiene utilidad en el control de la evolución de la enfermedad.

B I B L I O G R A F I A.

-20-

- 1.-Abramowitz M, Arneil GC, Barret HL, Barron BA, Edelman CM Jr, Gordillo PG, Greifer I, Hallman N, Kobayashi O y Tiddens HA: Controlled Trial - Of Azathioprine in children with Nephrotic Syndrome. Lancet 1970;1:959-961.
- 2.-Gordillo PG: Nephrotic and Nephritic Syndrome. - En Straus J (Ed): Pediatric Nephrology vol.1 Miami, Symposium Specialist: 1974 p 45.
- 3.-Darow HA: The Nephrotic Syndrome, N. England J Med- 1958;258:77-80.
- 4.-Shalhoub H: Pathogenesis of Lipoid Nephrosis: A - Disorder of T-cell Function. Lancet 1974;2:556-559.
- 5.-Caffey J, Sibey R, Regrowth and Overgrowth of the Thymus after atrophy induced by the oral administration of Adrenocorticosteroids to human Infants. Pediatrics 1960;26:762.
- 6.-Wisserman HS, Lemmel EM, Retiz JB, Straub E; Nephrotic syndrome of Children and Disorder of -- T-cell function. Europ J Pediatrics 1977;124:121-128.
- 7.-Met HP, Zuñig AV, Briseño ME y Gordillo PG: Glomerulonephritis Membranoproliferativa (GMP) y - Lobular (GL). Rev. Invest Clín 1972;24:427-443.

- 8.-Wibell EB, Karlsson PA: The urinary Excretion Of -21-
Beta 2 microglobulina after the induction of -
a Diuresis. A Study in Healthy Subjects. Nefron -
1976;12:320-331.
- 9.-Cascute JP, Krebs SP, Viet G, Dujardin FE, Masseyaf
R: Beta 2 microglobulina, a tumour Marker of lym -
phoproliferative Disorders. Lancet 1978;11:108-109.
- 10.-Shuster J, Gold PE, Pailid MD: Beta 2 microglobeu
lin levels in cancerous and other Diseases States.
Clin Chim acta 1976;67:307-313.