

## Tratamiento de la nefrosis del niño con esteroides corticales

Observaciones sobre 278 casos estudiados de 1952 a 1959(\*)

Por los Doctores:

ENRIQUE GALAN, ORLANDO GARCIA FAES, FERNANDO COSTALES,  
GUSTAVO BLAIN y JUAN M. LABOURDETTE

La remisión clínica y bioquímica del síndrome nefrótico en el niño ha sido repetidamente observada por distintos autores<sup>8, 11, 13, 22, 50, 52, 95, 116, 166, 167</sup>. Esta remisión ha sido suficientemente prolongada en el 39.8 por ciento de nuestros casos<sup>57, 60, 63, 67</sup> para considerarlos clínicamente curados y con una función renal compatible con un régimen de vida normal. Las referidas observaciones carecen, no obstante, de un estudio biopsico que permita afirmar la inactividad histológica e histoquímica de la enfermedad, y en ocasiones han ocurrido recidivas después de más de 10 años de una normalidad clínica y bioquímica. En los casos en que hemos podido obtener biopsias<sup>57, 60, 66, 67</sup> hemos encontrado siempre signos de actividad histopatológica, aun coincidiendo con una absoluta normalidad bioquímica.

Antes de la introducción de las sulfadrogas y antibióticos, la mortalidad por infección bacteriana en niños nefróticos, fue alta según varias observaciones<sup>8, 11, 116, 138, 150, 166, 167</sup> y en nuestros casos llegó al 45%<sup>57, 60, 69</sup> (tabla IX).

Posteriormente se logró una reducción hasta 6%, dependiente también en gran parte del mejor conocimiento de la enfermedad y sus complicaciones<sup>8, 11, 51</sup>. Al aumentar la sobrevivencia a infecciones bacterianas y decrecer la ocurrencia de las mismas con el uso

(\*) La publicación de este artículo anunciada en 1956, fue pospuesta con el ánimo de adquirir una información más amplia sobre el efecto de los esteroides en esta enfermedad.

profiláctico de antibióticos, observamos un aumento simultáneo de la mortalidad por insuficiencia renal y por complicaciones de carácter no infeccioso<sup>51</sup>.

La experiencia ganada en los cuatro primeros años<sup>1-7, 9, 10, 13-17, 19, 28-37, 40-45, 51</sup> con el uso combinado de esteroides y antibióticos, llevó a múltiples modificaciones en la conducta terapéutica, encaminada a obtener una dosificación y un tipo de tratamiento que resultase de mayor beneficio para estos enfermos. Igualmente se estudiaron los distintos aspectos clínicos, bioquímicos, funcionales y hormonales de esta enfermedad, así como las complicaciones derivadas del uso de los esteroides y la utilidad de este tratamiento en el curso ulterior y en la mortalidad del síndrome nefrótico.

La justa evaluación de estos tratamientos está sujeta a muchas variables, entre ellas el carácter propio de esta enfermedad<sup>138, 161</sup>, a veces esencialmente crónica y de larga evolución además de la dificultad que encierra el emitir un pronóstico teniendo delante tantas eventualidades como las que ocurren en estas nefropatías. En la primera etapa de este trabajo, analizamos un total de 168 casos tratados desde 1952 a 1955 inclusive. En la segunda etapa que comprende desde 1956 a 1959, se estudiaron 110 casos más, sumando ambas un período de 8 años y un total de 278 casos.

TABLA I  
MATERIAL OBJETO DE ESTUDIO

Procedencia	Casuística según años de observación	
	1952-1955	1956-1959
Hospital Municipal de Infancia de la Habana. . . . .	94	64
Hospital Mercedes (*) . . . . .	19	0
Consulta privada. . . . .	55	46
TOTAL . . . . .	168	110

(\*) Agradecemos al Prof. Arturo J. Aballí su colaboración en la obtención de la Estadística del Hospital Mercedes.

#### METODO DE ESTUDIO

- 1.—Población de casos estudiados. Frecuencia por edad, sexo y raza.
- 2.—Métodos de Tratamiento. Medicamento, dosis, cursos de tratamiento, número de casos tratados.

## TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

- 3.—Observaciones Clínicas: Variaciones de la diuresis, peso y edema. Presión arterial. Frecuencia y duración de las remisiones y recidivas clínicas. Correlación con las remisiones y recidivas bioquímicas. Causas posibles. Infecciones intercurrentes.
- 4.—Observaciones bioquímicas y microbiológicas: a) Orina: cantidad, densidad, excreción de albúmina, alteraciones cualitativas y cuantitativas del sedimento urinario (conteo de Addis). b) Sangre: Prótidos, lípidos y compuestos nitrogenados. Eritrosedimentación. Electroforesis y electrolitos.
- 5.—Hormonales: presencia de substancia antidiurética en el suero humano y corticosteroides formaldehidogénicos.
- 6.—Estudio de la función renal: a) Estimación clínica por proteinuria, presión arterial, retención azoada, oliguria o diuresis. b) Pruebas funcionales por aclaramiento radiológico de diodrast y aclaramiento uréico. c) Medición del filtrado glomerular por el aclaramiento de inulina y del flujo renal por el de para-aminohipurato de sodio.
- 7.—Efecto de los esteroides sobre las lesiones glomerulares de la nefrosis.
- 8.—Efecto de los esteroides sobre la mortalidad por nefrosis y sobre la actividad de la enfermedad.
- 9.—Análisis de la mortalidad por nefrosis en el niño en un total de 378 casos estudiados en 24 años.
- 10.—Complicaciones del tratamiento por esteroides.
- 11.—Complicaciones derivadas del uso profiláctico prolongado de los antibióticos.
- 12.—Efecto de las infecciones sobre el síndrome nefrótico.

Estudios de control, métodos de laboratorio y de análisis estadístico iguales a los previamente reportados<sup>47, 55</sup>.

### 1.—Población de casos estudiados (Edad, Sexo, Raza):

La distribución de un total de 140 casos observados en el período de estudio de 1952 a 1955 aparece en el histograma de la figura 1 agrupado por frecuencia de edades(\*). La gráfica demuestra que persiste la incidencia de la nefrosis en los primeros años de la vida como época de más frecuencia, agrupándose el 79.2% de las observaciones entre 1 y 7 años de edad.

(\*) Del total de 168 casos estudiados, se reportan solamente 140 en relación a la frecuencia por edades, porque en 28 casos este dato fue dudoso o incorrecto.

**Incidencia por edad en 40 casos de Nefrosis en el niño**

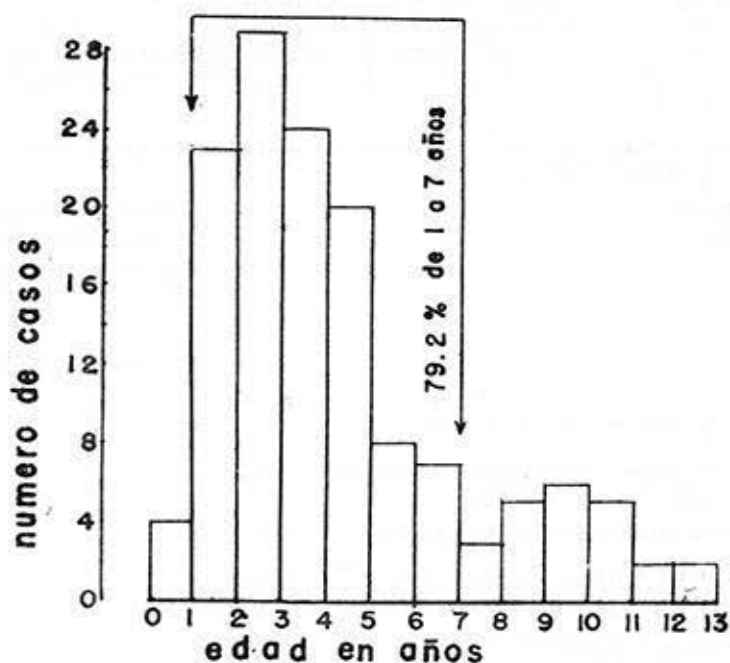


FIG. 1.—Histograma mostrando la mayor frecuencia de nefrosis durante los primeros años de la vida y una distribución igual en la población de casos estudiados a la reportada hace 10 años.

Ha sido mayor el número de casos en el sexo masculino y en la raza blanca, según se demuestra en la figura 2. Estas diferencias no deben estimarse como significativas para el sexo, pero sí para la incidencia por raza.

La distribución de los casos estudiados en el segundo período no fue significativamente diferente a la presentada y por lo tanto se excluye para no incurrir en repeticiones.

TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

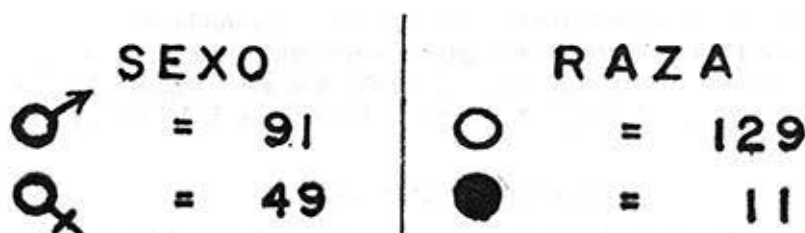


FIG. 2.—Incidencia por sexo y raza de los casos estudiados en este período. La predominancia aparente del sexo masculino no es significativa, pero sí lo es para la raza.

2.—Métodos de tratamiento:

TABLA II  
TRATAMIENTOS

MEDICACION	NUMERO DE CASOS OBSERVADOS		
	1952-1955	1956-1959	Total
A) Tratados con ACTH y/ esteroides. . . . .	102	95	197
B) Tratados solamente con antibióticos . . . . .	35	7	45
C) Otros métodos, pero sin antibióticos ni esteroides . . . . .	28	8	36
<b>TOTALES. . . . .</b>	<b>168</b>	<b>110</b>	<b>278</b>

GRUPO A (ACTH y/o esteroides)	NUMERO DE CASOS OBSERVADOS		
	1952-1955	1956-1959	Total
a) Cursos cortos. . . . .	35	8	43
b) Cursos largos. . . . .	36	95	131
c) Mixtos a-b. . . . .	25	0	25
d) Sin especificar tipo. . . . .	6	0	6
<b>TOTALES. . . . .</b>	<b>102</b>	<b>103</b>	<b>205</b>

a) Por curso corto se entiende la administración de esteroides por espacio no mayor de 15 días ni menor de 5 y la suspensión abrupta de la medicación con objeto de inducir efecto diurético.

b) Por curso largo se entiende la administración de esteroides por espacio mayor de 15 días y encaminado a obtener la remisión clínica y bioquímica de las características del síndrome nefrótico.

De los 95 casos tratados con ACTH y/o esteroides en el período de 1956-1959, ocho recibieron previamente uno o dos cursos cortos y cierto tiempo después es que se sometieron a cursos largos. Explica esto porque en el Grupo A, aparecen 103 en vez de los 95 casos originales (2ª columna).

## DOSIS DE MEDICAMENTOS

ACTH (cristalizada o gel) . . . . .	2.85 mg. x Kg. x día
Cortisona . . . . .	6.38 mg. x Kg. x día
Prednisona y Prednisolona. . . . .	2.90 mg. x Kg. x día
Triamecinolona. . . . .	1.50 mg. x Kg. x día
Dexametasona. . . . .	0.25 mg. x Kg. x día

Estas dosis fueron promedios resultantes de tratamientos intensivos realizados en niños hasta un peso máximo de 35 Kg.

Riley ha dado prednisona y prednisolona a dosis de 60 a 80 mg./día, y en un niño mayor llegó hasta 100 mg./día y de triamecinolona hasta 48 mg./día, 3 días cada semana. (138, 10ª Conf. de Nefrosis, pp. 278-280).

El límite establecido para separar cursos cortos y largos es arbitrario y por lo tanto susceptible de modificarse en el futuro.

TABLA III  
CURSOS DE TRATAMIENTO

	1952-1955		
	Casos	Total de cursos	Tiempo Medio en días
a) Cursos cortos. . . . .	35	181	9.5
b) Cursos largos . . . . .	36	104	36.4

Los casos tratados con cursos cortos recibieron un promedio de 5.2 tratamientos por enfermo y los tratados con cursos largos 2.9 por caso.

De 1956 a 1959 recibieron cursos largos de esteroides un total de 95 casos. La conducta seguida en ellos fue distinta a la de los primeros cuatro años. En efecto, el tiempo de administración de esteroides a dosis altas se prolongó individualmente hasta obtener una remisión bioquímica lo más completa posible. El promedio resultante de medicación intensiva fue de 75 días. Después continuaron con *dosis de mantenimiento* variada según la respuesta y eventuali-

dades de cada caso para evitar la recidiva bioquímica. La remisión se ha logrado en gran porcentaje de casos y ha durado hasta 4 años en la mayoría de dichas observaciones (tabla VIII).

#### RESULTADOS DE LAS OBSERVACIONES

##### 3.—Clínicas:

La remisión clínica, consistente en un efecto diurético seguido de la desaparición total del edema<sup>40-43, 69, 70, 80, 82, 85-90, 94, 96, 99, 114, 115, 120-123, 130, 131, 133, 137, 139, 141, 145-152, 155-160, 163-167, 173, 178-182, 184, 186</sup>, se observó en el 76.1% de los casos sumando cursos largos y cortos. En los casos tratados con cursos largos solamente, sin dosis de mantenimiento, la remisión clínica se logró en cambio en el 95.3% de las observaciones.

El tiempo de duración de la remisión clínica varió considerablemente con un promedio de 4.3 meses y un rango de 0.1 a 68 meses.

Los fracasos clínicos no pudieron estudiarse exhaustivamente, pero en algunos se encontraron factores probables que fueron:

- 1.—Dosis insuficiente y/o tiempo insuficiente: 10.5%.
- 2.—Lesiones glomerulares extensas de evolución rápida predominando el espesamiento de la basal y la hialinización (por biopsia).
- 3.—Persistencia de la albuminuria en cantidad suficiente para impedir su ascenso efectivo en el plasma hasta una concentración capaz de movilizar los edemas.
- 4.—No aumento de la filtración glomerular, medido por el aclaramiento de inulina.
- 5.—No reversión de la substancia antidiurética del suero, usualmente elevada en nefróticos edematosos<sup>12, 14, 20, 50, 62, 110, 134, 171</sup>.
- 6.—Infección intercurrente.
- 7.—Puede inferirse de las observaciones de Luetscher<sup>124-128</sup> un aumento en la excreción de aldosterona y su no reversión bajo el efecto de los esteroides, en una fase de resistencia a la medicación.

En la tabla IV se muestran los cambios en el peso y la diuresis.

Los cambios de la presión arterial durante el tratamiento por esteroides fueron también irregulares y en apariencia no sujetos a factores detectables clínicamente salvo las interurrencias nefríticas,

Algunos enfermos no modificaron su presión; en otros se elevó a cifras moderadas y un tercer grupo, experimentó un descenso, al sobrevenir la diuresis, con cifras inferiores a las basales antes de iniciar la terapéutica por esteroides.

La elevación de la presión fue más aparente con el uso de ACTH y cortisona y más discreta con el tipo de la prednisona, prednisolona y los dos últimos de más reciente adquisición (triamcinolona y dexametasona).

El uso combinado de los hipotensores, del tipo rauwolfia, serpasol, etc., permitió continuar la terapéutica por esteroides y evitar elevaciones peligrosas de la presión arterial. El efecto atarácico de alguno de ellos fue muy útil en pacientes emotivos.

La diuresis comenzó en un tiempo semejante al ya reportado por otros observadores<sup>9, 10, 11, 40, 78, 121, 122, 142, 143, 156, 157</sup>. En contados casos, el aumento en el volumen de orina sobre cifras previas durante la fase de edema, se observó hasta 48 horas después de comenzado el tratamiento y tan tardíamente como 15 días después de suspendido el curso corto. Con los cursos largos la diuresis continuó alta en muchos de ellos, aunque la vuelta a cifras normales fue la observación predominante.

Los casos tratados con cursos cortos solamente, recidivaron el 95.3% y requirieron nuevos tratamientos para el edema. La recaída clínica fue siempre precedida de la recaída bioquímica con bastante anticipación, salvo en dos casos que lo hicieron en forma relativamente abrupta, uno con sed intensa, irritabilidad y oliguria, otro con convulsiones seguida de la reaparición del edema y de hipertensión arterial.

#### 4.—Bioquímicas y Microbiológicas:

La tabla IV presenta el estudio efectuado en un número variable de enfermos, sobre los cambios observados en la orina y en el plasma comparativamente analizados con las mismas determinaciones efectuadas antes de los tratamientos.

Estas observaciones corresponden mayormente al primer período de estudio, en el que predominaron cursos cortos y los cursos largos no fueron con las dosis más altas y prolongadas que actualmente usamos en estos enfermos.

La remisión bioquímica, entendiéndola como tal, el cese de la albuminuria, la normalización del sedimento urinario, la elevación de las proteínas plasmáticas a cifras normales, el descenso del colesterol



TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

TABLE IV  
CAMBIOS FISICO-BIOQUIMICOS ANTES Y DESPUES DE  
TRATAMIENTOS POR ACTH Y ESTEROIDES  
EN NEFROSIS

OBSERVACIONES	"n"	A N T E S		D E S P U E S		Diferencia significativa "t" (*) $\frac{t}{\bar{X}_a - \bar{X}_d}$
		$\bar{X}_a$	Rango	$\bar{X}_d$	Rango	
<b>ORINA</b>						
Albuminuria gm./12 hr.	96	4.38	0.05- 25.0	1.63	0- 0.50	X
Diuresis c.c./día. . . . .	88	144.	50. -344.0	943.0	350-2000.0	X
Hematuria millones por 12 horas. . . . .	21	21.4	0.05-143.0	2.0	0- 12.5	X
<b>S A N G R E</b>						
Proteínas totales gm%.	95	4.62	2.08- 6.81	5.27	1.95- 8.64	O
Albumina gm.% . . . . .	80	1.90	0.39- 4.50	2.87	0.68- 5.84	X
Globulinas gm.% . . . . .	80	2.62	0.90- 4.60	2.54	0.80- 4.16	O
Coefficiente A/G . . . . .	80	0.83	0.15- 2.25	1.25	0.41- 5.66	X
Coolesterol mg.% . . . . .	121	405.0	154.0 -952.0	292.0	106. -902.0	X
Eritrosedimentación milímetros por hora.	113	88.	12. -158.	51.	2. -145.	X
Urea mg.% . . . . .	107	41.5	20.0 -102.0	37.0	17. - 50.	O
<b>PESO EN LB.</b>						
Pérdida . . . . .	115			5.9	0.5 - 22.0	
Igual . . . . .	10			—	— —	
Aumento. . . . .	32			2.4	0.5 - 8.0	

(\*) Símbolos: "n": número de observaciones.  
 $\bar{X}_a$ : promedio antes del tratamiento.  
 $\bar{X}_d$ : promedio o media aritmética después del tratamiento.  
 $\bar{X}_a - \bar{X}_d$ : Diferencia entre las medias antes y después del tratamiento.  
X ó O: Que sí hay o que no hay diferencia estadísticamente significativa.  
"t": test de significación estimado por:

$$(I) \quad "t" = \frac{\bar{X}_a - \bar{X}_d}{\sqrt{(SE_{Xa})^2 + (SE_{Xd})^2}} > 2 \quad (II) \quad "t" = \frac{\bar{X}_a - \bar{X}_d}{s \sqrt{\frac{1}{na} + \frac{1}{nd}}}$$

SE=Error standard de la media.                      donde                       $s = \sqrt{\frac{\sum(\text{Varianza})}{\sum(n-1)}}$

Galán, E.—El Análisis Estadístico y las Investigaciones Médicas. Arch. Hosp. Universitario, 6:573 (Dic.) 1954.

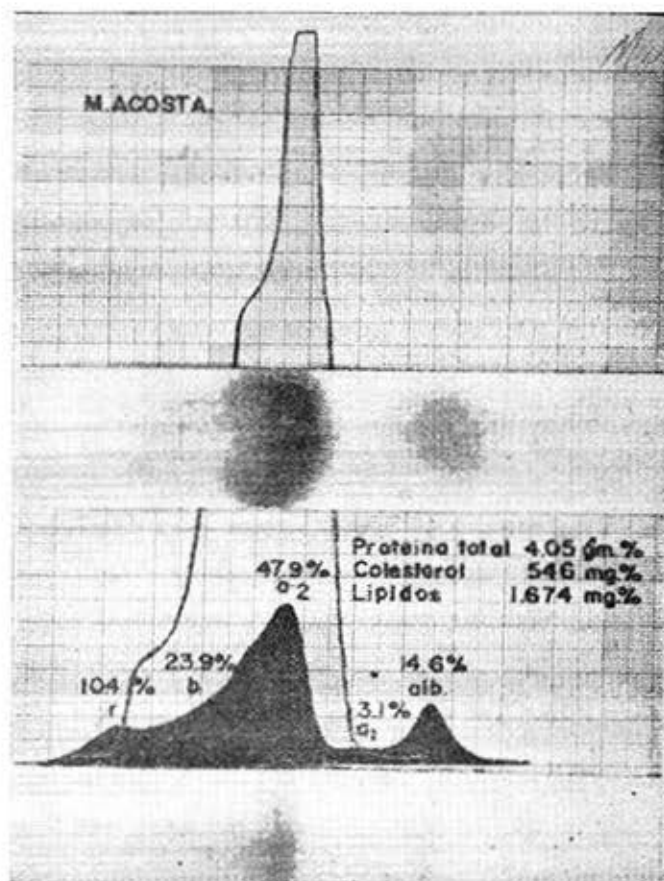


FIG. 3.—Cromatografía de proteínas y lípidos en un caso activo de nefrosis. Obsérvese la baja concentración de seroalbúmina y de gamma globulina y la elevación de alfa-2 globulina y de lipoproteínas (raya sin fondo negro).

a 200 miligramos por ciento o menos, de la eritrosedimentación a 10 milímetros o menos y de la urea a cifras normales<sup>66,67</sup>, se observó 71 veces en 198 cursos de esteroides, dando un porcentaje de 35.8 de las observaciones. De estas remisiones bioquímicas 73.2% ocurrieron con cursos largos y 26.7 con cursos cortos o mixtos. La diferencia fue estadísticamente significativa en favor del empleo de cursos largos.

TRATAMIENTO DE LA NEFRÓISIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

En la tabla IV se observa también una diferencia beneficiosa, estadísticamente significativa, para la albuminuria, la diuresis, la hematuria y las cifras de seroalbumina, el coeficiente serina/globulina, el colesterol y la eritrosedimentación. La tabla IVa, muestra los cambios en el fraccionamiento protéico.

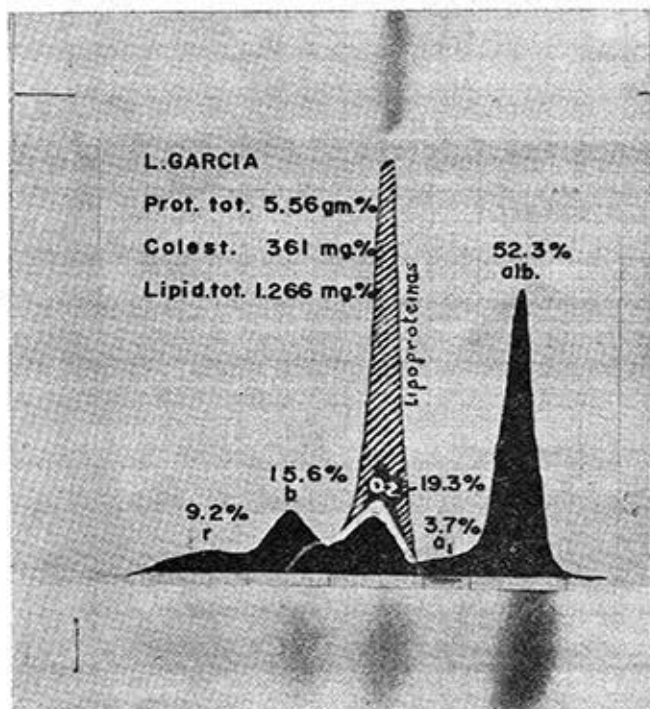


FIG. 4.—Proteíno-lipidograma de un caso en remisión parcial para las proteínas, pero con persistencia en la elevación de lípidos, después de iniciada la terapéutica intensiva por esteroides. La respuesta ideal debe incluir el descenso de lípidos a lo normal.

Basados en esta experiencia ganada durante el primer período de estudio de 1952 a 1955, usamos más extensivamente los cursos largos y a dosis mayores. Los tratamientos, se encaminaron todos a obtener no solamente la remisión clínica, sino a buscar la normalización clínica, bioquímica y la mejoría anatómica del síndrome nefrótico.

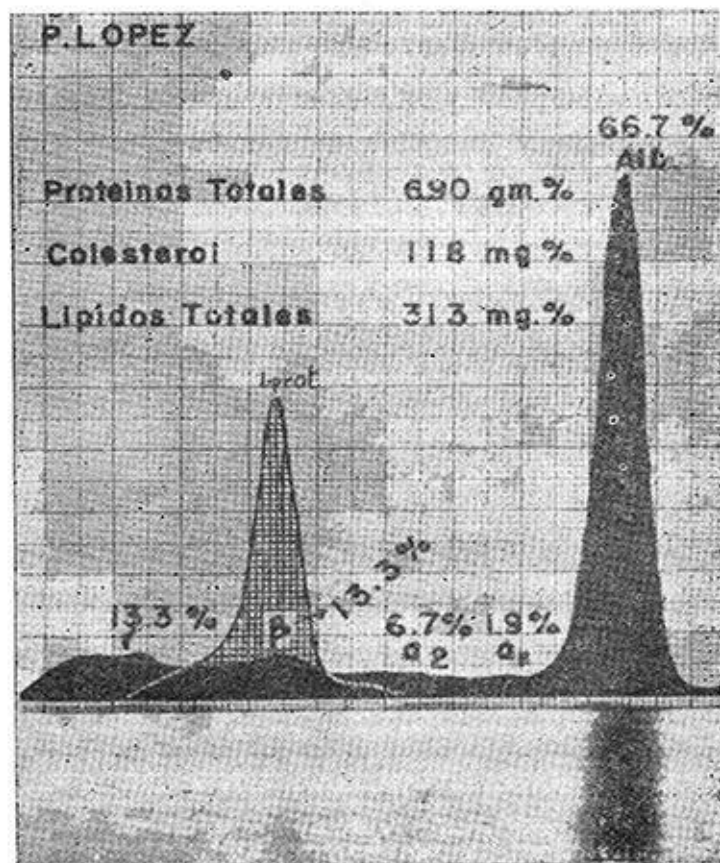


FIG. 5.—Normalización absoluta de proteinograma y lipido-grama en un caso con respuesta favorable a la ACTH y en remisión clínica-bioquímica por 13 años.

TABLE IVa  
PROTEINOGRAMA

FRACCION DE PROTEINA	"n"	PORCENTAJE	
		ANTES	DESPUES
		Xa	Xd
Albumina. . . . .	15	10.6	51.02
$\alpha_1$ . . . . .	15	4.17	3.84
$\alpha_2$ . . . . .	15	4.14	14.94
$\beta$ . . . . .	15	25.34	16.03
$\gamma$ . . . . .	15	11.51	17.89

Para lograr tal efecto fue necesario elevar la dosis y administrar los esteroides por un período de tiempo bastante más largo, variable según cada sujeto y que en un estudio preliminar de 20 casos<sup>65</sup> fue de un promedio de 73 días. La remisión clínica y bioquímica se logró en el 81% de los casos siempre después de mostrar cambios semejantes a los de un síndrome de Cushing. Las ventajas de los cursos prolongados continuados o interrumpidos han sido también señaladas por otros investigadores<sup>35, 37, 100, 107, 135</sup>.

Los fracasos, alrededor de un 20% parecieron depender de dos factores primordiales: 1.—Lesiones glomerulares avanzadas y extensas comprobado por biopsia. Estos casos en la práctica no cesan de tener albuminuria a pesar de altas dosis de esteroides. Se trata generalmente de casos de cierto tiempo de evolución. 2.—Imposibilidad de detener el mecanismo inmunológico antígeno-anticuerpo-complemento, considerado como responsable de la patogenia del síndrome nefrótico, como parece haber sido demostrado por Gitlin, Janeway y otros<sup>71-74, 102, 135</sup> y Lange y Slobody<sup>103-108</sup> mediante estudios de protección con esteroides frente a nefritis experimentales y por determinación del complemento del suero, en niños nefróticos(\*).

El uso de la prednisona y prednisolona así como de sus derivados (triamcinolona y dexametasona) reconoce una experiencia más favorable que la cortisona, hidrocortisona y ACTH. Esta última sin

(\*) La baja del complemento del suero es un índice de actividad de los procesos inmunobiológicos de patogenia semejante a la señalada en la nefrosis y su determinación tiene un valor diagnóstico de actividad superior al de la eritrosedimentación aunque en dirección opuesta.

embargo, la usamos en forma de cursos intercalados, en aquellos casos que tuvieron necesidad de una terapia prolongada y en otros en los que no se produjo inicialmente la diuresis. Lo primero se hizo con objeto de evitar una posible atrofia cortical. Experiencias semejantes han sido anticipadamente reportadas por Arneil<sup>3-5</sup>, Baxter<sup>13</sup>, Bickel<sup>16</sup>, Goodman<sup>77</sup> y otros<sup>27, 29, 85, 138, 144, 174</sup>.

La remisión bioquímica de la nefrosis permitió obtener mayor duración de las remisiones clínicas. El 72% de los casos hasta ahora seguidos no ha vuelto a tener recidiva del edema en los cuatro años de estas observaciones. Tal efecto se ha logrado dando dosis de mantenimiento bien en forma continuada que fue la más segura o cursos interrumpidos que no siempre resultaron tan efectivos, pues en algunos casos reapareció la albuminuria a los pocos días o semanas de suspendido el esteroide. En cuanto a la cantidad de esteroides administrada como dosis de mantenimiento, no podemos señalar una cifra definida, ha variado individualmente y según las circunstancias, en una forma que puede asemejarse al uso de la insulina en el control de la glucosuria. Unos casos requirieron dosis altas por un tiempo, otros tuvieron que ser periódicamente sometidos a cantidades mayores de esteroides, pero siempre tratando de mantener al máximo la remisión bioquímica.

Las alteraciones urinarias y humorales que tuvimos que vigilar más estrechamente fueron: la albuminuria, la eritrosedimentación y el colesterol. La primera pudo hacerse efectivamente enseñando a los familiares el uso diario del "Albustix" (papel test para la albuminuria, basado en el reactivo del biuret) que permite, introduciendo la cinta de papel en el frasco de orina, detectar cantidades de albúmina hasta de 30 miligramos por ciento. En tal caso aconsejamos siempre hacer un análisis de orina con su laboratorista, pues con relativa frecuencia, la albuminuria pasó inadvertida o dió falsas positividades o no se tuvo el cuidado de hacer análisis periódicos de orina mientras el enfermo lucía bien y no tenía edemas. En esta forma el paciente está a resguardo de la reaparición o aumento de la albuminuria. En cuanto a las otras determinaciones se hicieron siempre periódicamente con la frecuencia que requirió cada caso. El colesterol fue el que más frecuente y precozmente se elevó, aunque ésta no fue la regla y la descompensación bioquímica se vió empezar por cualquiera de las alteraciones urinarias y plasmáticas ya citadas.

**Efecto de los esteroides sobre los electrolitos:**

Nuestras observaciones no difieren de las reportadas por Met-coff<sup>137-139</sup>, Rapoport<sup>151, 152</sup>, Luetscher<sup>129</sup> y Faneoni<sup>28, 39</sup>. Los resultados pueden verse en la tabla V.

TABLA V  
CAMBIOS ELECTROLITICOS DEL SUERO DE NINOS NEFROTICOS  
CON LA TERAPIA POR ESTEROIDES

Ión	"n"	ANTES DEL TRATAMIENTO		DESPUES DEL TRATAMIENTO		"t"
		Xa	Rango	Xd	Rango	
Na	500	141	112.0-151.0	137	125.0-145.0	O
K	500	5.3	3.7- 6.0	4.7	3.0- 5.2	O
Cl	500	98.3	92.0-118.0	108.0	92.0-124.0	X
CO <sub>2</sub> H	500	18.8	13.0- 24.2	21.3	16.1- 26.0	O

"n": Número de determinaciones efectuadas.

Xa: Promedio o media aritmética antes del tratamiento.

Xd: Promedio o media aritmética después del tratamiento.

"t": Test o prueba de diferencia significativa. O: Negativa, X positiva.

El sodio mostró una concentración dentro de límites normales antes del tratamiento y una reducción no significativa después del tratamiento. Existiendo una retención absoluta de sodio, los cambios en la concentración durante el período hidropégeno no se debieron a otra cosa que a retención simultánea de agua. En ocasiones predominó una sobre la otra, observándose una hiper o hipo-osmolaridad relativa que explica el rango entre 112 y 151 mEq./L. reportado en este estudio. La natriuresis fue mínima, y en ocasiones indosificable en períodos oligúricos (tanto por el acetato de zinc uranilo como con el fotómetro de llama). Durante la respuesta diurética la máxima excreción de sodio llegó a 100 mEq./metro cuadrado por día en pacientes con severa privación de sodio.

El efecto diurético de la ACTH y esteroides se tradujo por una eliminación aumentada de agua, sodio y también potasio. En ocasiones se observó una diuresis predominantemente acuosa con poca eliminación de sodio y viceversa una eliminación relativamente mayor de sodio que de agua. Lo primero ocurrió más frecuentemente en casos que estuvieron sometidos previamente a una severa restricción de sodio. Estas variaciones parecieron depender de cuatro factores:



1.—Cese temporal o no de la producción de mineralocorticoides (aldosterona)<sup>62, 134</sup>. En la nefrosis se acepta un aldosteronismo secundario<sup>124-128</sup> en período hidropígeno. 2.—Inhibición en la producción de sustancias antidiuréticas<sup>50, 55, 57, 58, 59, 60, 62, 110, 116</sup>. 3.—Condición previa de los líquidos extra e intracelulares<sup>137-139</sup>. 4.—Estado de la función renal. En algunas nefropatías hemos visto una tendencia a pérdidas exageradas de sodio (salt losing nephritis), de potasio (potassium losing nephritis)<sup>65, 154</sup> o de agua (diabetes insípida nefrogénica con extensas lesiones glomerulares y tubulares) (water losing nephritis).

Los cambios en la concentración de *potasio* en el suero tampoco fueron significativos. La hipopotasemia inducida por esteroides se observó solamente en tres ocasiones y de ellas dos ocurrieron en la fase diurética. En sujetos con régimen alimenticio bien balanceado no observamos este accidente y desde hace tiempo no suplementamos potasio como algunos aconsejaron inicialmente. Tenemos en cuenta la riqueza de potasio del jugo de naranja, la leche y la infusión de carne (bistí) con las que puede administrarse suficiente cantidad al niño nefrótico. La excreción urinaria de potasio en casos con diuresis por ACTH fue de 78 mEq./día/metro cuadrado de área de superficie<sup>62</sup>. En el período oligúrico la excreción urinaria fue de un promedio de 50 mEq./día/metro cuadrado. La desviación estándar en el período diurético fue de  $\pm 35$  mEq./día/metro cuadrado.

La relación  $Ck/Cin^*$  fue de 0.78 en niños nefróticos y de 0.75 en controles normales<sup>62</sup>, indicando una excreción de potasio mayormente supeditada al filtrado glomerular.

La concentración de *cloro* sí mostró cambios significativos antes y después del tratamiento con esteroides. Sin embargo, tenemos la impresión que sus variaciones fueron semejantes a las observadas para el sodio y el potasio. Otro tanto podemos decir de la reserva alcalina. Los cambios en la concentración de bicarbonato carecieron de significación estadística.

##### 5.—Efecto de los esteroides sobre la sustancia antidiurética del suero y los corticosteroides.

En el síndrome nefrótico, sobre todo en la fase hidropígena y en su período de actividad se ha demostrado un aumento de sustancias

\* Aclaramiento de Potasio ( $Ck$ ), aclaramiento de Inulina ( $Cin$ ).



antidiuréticas, de la fracción VDM o ferritina<sup>171</sup>, de la renina<sup>62</sup> y de otras de efectos semejantes o sinérgicos de naturaleza no bien definida<sup>171</sup>.

Luetscher y colaboradores<sup>104-108</sup> demostraron un aumento en la excreción urinaria de aldosterona en igual forma que ocurre en otros tipos de edemas y que según Thorn se trata de un aldosteronismo secundario<sup>151</sup>. No obstante se ha encontrado una excreción normal de 17-ketosteroides y otros observaron igualmente una excreción normal de corticosteroides formaldehidogénicos<sup>62</sup>. En un artículo publicado en la revista "Pediatrics"<sup>62</sup> y presentado al V Congreso Pan-Americano de Pediatría en Montevideo<sup>61a</sup>, reportamos nuestras observaciones sobre las variaciones en la excreción urinaria de corticosteroides formaldehidogénicos, su concentración en líquido ascítico y sangre y los cambios en la sustancia antidiurética del suero siguiendo el método propuesto por Lloyd y Lobotsky<sup>62</sup>. Se estudiaron ambos en distintas fases de oliguria, diuresis espontánea e inducida por ACTH, infecciones intercurrentes e insuficiencia circulatoria aguda. Simultáneamente se estudió la función renal por los aclaramientos de inulina (Cin) y para-amino-hipurato de sodio (Cpah) así como los aclaramientos de sodio, potasio, calcio, cloro, proteínas y las variaciones en el hemograma.

La excreción urinaria de corticosteroides formaldehidogénicos en niños nefróticos oligúricos fue de una media aritmética de 1.25 mg./metro cuadrado de superficie corporal por día, no variando significativamente de la observada en niños controles. Los tratados con ACTH sin respuesta diurética excretaron un promedio de 1.85 mg./m<sup>2</sup>/día, y con respuesta diurética se elevó a 4.00 mg./m<sup>2</sup>/día. La concentración en sangre aumentó con el tratamiento por ACTH con o sin respuesta diurética. La excreción aumentó en situaciones de "stress" tales como infecciones intercurrentes.

Se observó una correlación de regresión lineal entre los corticosteroides formaldehidogénicos urinarios y la excreción de potasio.

La sustancia antidiurética del suero, valorada por su efecto antidiurético en la rata, mediante inyección intraperitoneal de suero sanguíneo del niño nefrótico, mostró una estrecha relación con los cambios en la diuresis del paciente, habiendo dado un coeficiente de correlación de -0.713 y quedando el 83% de las observaciones en  $\pm 2$  veces la desviación standard de la media. En sujetos normales la media fue de -7 unidades ratas. En los niños oligúricos y edema-

tosos dió un promedio de + 23 U, siendo la máxima cifra observada de + 45 unidades en un caso de infección con insuficiencia cardíaca. La respuesta antidiurética fue semejante a la observada con inyecciones de pitressin. Este factor antidiurético pareció estar presente en la fracción globulínica del suero y no fue encontrado por nosotros (Dr. E. Unanue)<sup>63</sup> en el líquido ascítico ni en la fracción de seroalbúmina ni en el filtrado de plasma libre de proteínas.

En resumen la diuresis acuosa pareció depender más de la o las sustancias antidiuréticas, en tanto que la eliminación de potasio estuvo supeditada a los mineralocorticoides. Ambos efectos parecieron concurrir o en ciertos momentos disociarse en beneficio del mantenimiento de la homeostasis, induciendo diuresis hipo-osmóticas, iso-osmóticas o hiper-osmóticas (natriuresis y/o kaliuresis).

El hiperaldosteronismo secundario observado en la nefrosis y otros estados hidropígenos<sup>126-128</sup> se considera en parte responsable de la retención de sodio en los edemas. Estudios recientes<sup>26, 68, 92, 98, 114, 118, 119, 176, 177</sup> sobre los inhibidores de la aldosterona, tanto los de efecto cortical como la anfenona, como los de efecto tubular derivados de las espirolactonas, incluyendo la más reciente, la aldactona, pueden contribuir con los glucocorticoides y diuréticos inhibidores de la anhidrasa carbónica del túbulo, a obtener mayor efectividad en el control del edema nefrótico.

Nuestras observaciones se inclinan a favor de efectos independientes<sup>54</sup> de los mineralocorticoides y las sustancias antidiuréticas en los mecanismos de diuresis y antidiuresis del síndrome nefrótico. Esto explicaría por qué ocurren diuresis predominantemente acuosas y otras ricas en sodio y/o potasio en estos enfermos. Observaciones confirmatorias han sido reportadas por otros autores<sup>50, 114, 117</sup>.

Selye<sup>168, 169</sup> con inyecciones repetidas de acetato de desoxicorticosterona (DOCA) y hormona somatotrópica (STH) logró inducir lesiones de nefrosclerosis en animales. De modo, que un exceso de una o ambas hormonas puede tal vez repetir semejantes efectos en el ser humano. En el líquido ascítico de los casos estudiados por nosotros hallamos hasta un total de 40 miligramos de corticosteroides formaldehidogénicos, entre los cuales debe contarse hoy la presencia de aldosterona dejando abierta aun esta posible génesis de las lesiones renales y su contribución hacia la evolución crónica, a pesar de las críticas que se han hecho a los experimentos de tan distinguido investigador.

#### 6.—Efecto de los esteroides sobre la función renal:

Los casos de nefrosis que tuvieron una respuesta diurética favorable con eliminación de edema y baja de peso, mostraron también una disminución en la concentración de urea cuando ésta estaba por encima de valores normales y en otros, con urea sanguínea normal, pudo observarse un aumento en las cifras de aclaramiento máximo. Igualmente se constató el descenso de la albuminuria. Recientemente McCrory y Rapoport<sup>132</sup> reportaron una correlación entre el coeficiente "C-alb./C-creatinina endógena" y el aclaramiento de inulina "C<sub>in</sub>" demostrando que el efecto de los esteroides sobre la albuminuria está en función del grado y extensión de la lesión glomerular presente en la nefrosis. Es decir, el efecto favorable se traduce por una disminución en el aclaramiento de albúmina con un aumento en los aclaramientos que miden el filtrado glomerular. Aquellos casos que pudimos estudiar con aclaramientos de inulina y de para-aminohipurato de sodio, tuvieron un aumento en el filtrado glomerular, en el volumen efectivo de plasma circulante por el riñón y de la fracción de filtración. Semejantes resultados han sido señalados por Metcoff y colaboradores<sup>119</sup>, Rapoport y colaboradores<sup>132</sup>, Barnett y colaboradores<sup>9-12</sup> y Heymann y colaboradores<sup>66</sup>.

En algunos casos, no obstante haber tenido una respuesta diurética, no se acompañó la misma de aumento del filtrado glomerular, del flujo renal ni de la fracción de filtración. La diuresis pareció depender mayormente de una disminución en la reabsorción tubular según pudo deducirse de la disminución del índice de concentración U/P a valores de 8.3 y 6 para la inulina y el potasio respectivamente. En uno de nuestros casos la aproximación de U/P a la unidad coincidió con un filtrado glomerular notablemente disminuído a un promedio de 26 c.c. por minuto por metro cuadrado de superficie corporal en el aclaramiento de inulina.

Los resultados hasta ahora reportados parecen indicar múltiples variables en el determinismo del edema renal y de su eliminación espontánea o inducida por esteroides.

#### 7.—Efecto de los esteroides sobre las lesiones glomerulares en la nefrosis.

En artículos anteriores<sup>56, 57, 60-63, 66, 67</sup>, reportamos nuestras observaciones del efecto de los esteroides sobre las lesiones glomerulares de la nefrosis y fue presentado en la Mesa Redonda sobre Nefrosis, en el VIII Congreso Internacional de Pediatría celebrado en Copenhague<sup>(67a)</sup>. Señalamos en aquella ocasión que los esteroides pa-

recían inducir cambios reversibles de las lesiones glomerulares proliferativas y detener la progresión del espesamiento de la membrana basal hacia la total obliteración de la luz de los capilares glomerulares. McCrory, Rapoport y otros<sup>132</sup> consideran que la guía más importante para determinar cualquier forma de tratamiento es el efecto observado sobre la proteinuria y que los estudios de biopsia renal hechos por Galán y Masó ofrecen testimonio elegante de que la terapia por esteroides puede afectar la lesión glomerular responsable de la proteinuria. Más recientemente Vernier<sup>133</sup> dice: nuestra experiencia está de acuerdo con los reportes de Galán y sugiere que la terapia efectiva por esteroides va asociada a cambios reversibles de las lesiones glomerulares proliferativas frecuentemente vistas en la nefrosis y que el daño morfológico glomerular puede ocurrir menos rápidamente en pacientes tratados con un régimen intensivo prolongado de esteroides.



FIG. 6.—Microfotografía al microscopio electrónico, mostrando un capilar glomerular con amplia luz central, cuya pared aparece limitada por la lámina densa de la que parecen partir los procesos pediculados. Al extremo derecho de la luz capilar se observan los poros capilares que forman la lámina fenestrada. Los procesos pediculados más largos se continúan con el protoplasma de la célula epitelial o podocito (según V. Hall).

Farquhar y colaboradores<sup>41-49</sup> señalaron, mediante estudios en microscopio electrónico que las lesiones glomerulares en la nefrosis afectaban también a los "procesos pediculados", causando la caída y distorsión de los mismos; lesión que por otra parte es reversible con el uso de los esteroides. Esta lesión según estos autores es más precoz que las visibles con el microscopio corriente. También describieron depósito de sustancia semejante a la membrana basal fuera del área capilar y lejos del mismo y alteraciones de las beta-cito-membranas en túbulis y vasos. Regnier<sup>153</sup> reportó 15 biopsias con estudio microscópico y electrónico y confirmó nuestras observaciones y las de Farquhar, Vernier y colaboradores<sup>49</sup>. En comunicación personal la Dra. Farquhar nos confirmó también la regresión en las alteraciones de los procesos pediculados (foot processes) de la célula epitelial bajo régimen con esteroide\* (figuras 7 y 8).

\* Farquhar, M. G. Comunicación personal.

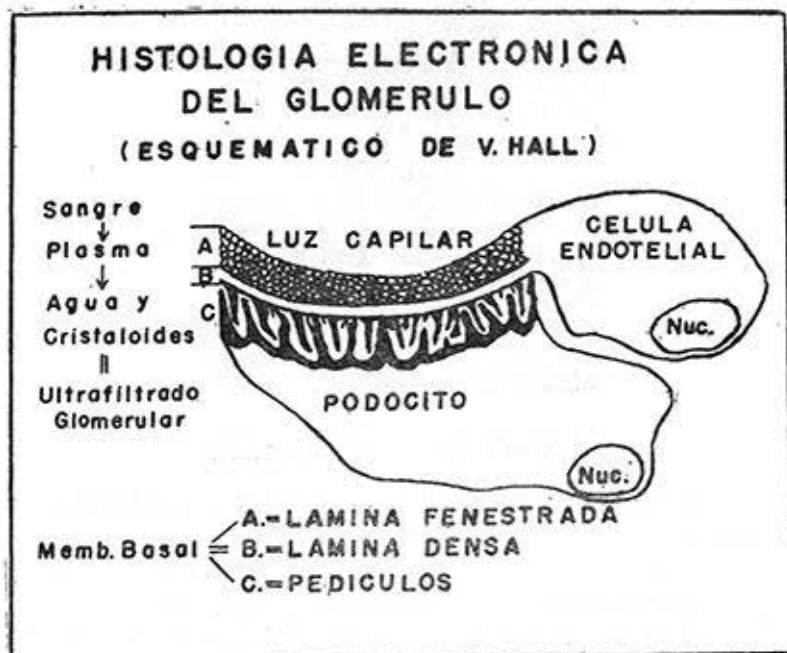


FIG. 7.—Representación esquemática de la posible estructura glomerular según es captada por el microscopio electrónico. El esquema después de V. Hall, trata de demostrar las estructuras representadas en la fotografía y señalar también que los procesos pediculados (C) son los que parecen romper su distribución normal, aplanarse y desprenderse de su conexión con el protoplasma del podocito en la fase muy temprana del síndrome nefrótico, según trabajos de Farquhar, Vernier y otros.



FIG. 8.—Mostrando un caso de nefrosis en actividad sin tratamiento.

**8.—Efecto de los esteroides sobre la mortalidad por nefrosis y sobre la actividad de la enfermedad.**

En el período de 4 años (1952-1955) de nuestra experiencia inicial con los esteroides se estudiaron 168 casos. Los resultados de la tabla VI indican la ventaja de los antibióticos sobre la mortalidad de la nefrosis por infección y su uso combinado con los esteroides sobre la mortalidad y la actividad de la enfermedad. En la tabla VII se analizan los resultados para demostrar la ventaja de los cursos largos sobre los cursos cortos y mixtos.

TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

TABLA VI

ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO DE LOS ANTIBIOTICOS Y ESTEROIDES SOBRE LA MORTALIDAD Y ACTIVIDAD DEL SINDROME NEFROTICO EN EL NIÑO

(Periodo de 1952 a 1955)

Método de tratamiento	(A) Casos en remisión	(B) Casos en actividad	(C) Casos Fallecidos	Total	X <sup>2</sup>	"p"
1.—NO antibiótico ni es esteroi-des.	1.0 (4.3)	18.0 (64.3)	9.0 (32.1)	28	A 0.52 C 7.58	0.5 0.0058
2.—Antibióticos solamente.	3.0 (7.8)	32.0 (84.4)	3.0 (7.8)	38	A 7.43 C 0.04	0.0065 0.83
3.—Antibióticos y esteroides o ACTH.	27.0 (26.4)	68.0 (66.7)	7.0 (6.9)	102		

(A): Casos en remisión clínica bioquímica por 2 años o más.

(B): Casos en actividad clínica y/o bioquímica. Se incluye un 23% de casos cuya evolución ulterior se ignora.

\* X<sup>2</sup>: Prueba Chi Square, por tabla cuádruple. El análisis de la misma se realizó por la tabla cuádruple sumando los valores de (B) bien con (C) o con (A), cuando se trató de hallar diferencia estadística entre los casos en remisión (A) y entre los casos fallecidos (C) respectivamente.

"p": Valor para n=1 (Un grado de libertad) con significación estadística cuando es menor de 0.02 (2%).

Se analizaron las observaciones (A) y (C) además para los grupos 1 y 2 y los grupos 2 y 3 (5ta. y 6ta. columnas).

Téngase presente que en el grupo 3 se englobaron sin discriminación los distintos tipos de tratamientos con ACTH y esteroides, con cursos largos o cortos y con dosis suficientes o no. Véase en las tablas sucesivas VI, VII y VIII, el examen más detallado de esta estadística.

Las cifras en paréntesis de cada columna, expresan el tanto por ciento de las observaciones.

$$* X^2 = \frac{(ad - bc)^2 \times (a + b + c + d)}{(a + b) \times (c + d) \times (a + c) \times (b + d)}$$

Galán, E.—El Análisis Estadístico y las investigaciones médicas. Arch. Hosp. Universitario, 6:573 (Dic.) 1954.



TABLA VII

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS TRATAMIENTOS Y RESULTADOS  
POR ACTH Y ESTEROIDES CORTICALES CON CURSOS CORTOS,  
LARGOS Y MIXTOS

(Período de 1952 a 1955)

Método de tratamiento	(A) Casos en remisión	(B) Casos en actividad	(C) Casos Fallecidos	Total	Nº	"p"
1.—Cursos cortos	10.0 (28.8)	21.0 (60.0)	4.0 (11.4)	35	A 0.71	0.4
2.—Cursos largos	12.0 (33.3)	23.0 (63.9)	1.0 (2.8)	36	C 2.34	0.12
3.—Cursos mixtos	2.0 (8.0)	22.0 (88.0)	1.0 (4.0)	25		

Símbolos: igual significación que los expresados en la tabla VI.

Los cursos mixtos no se analizaron por ser un grupo muy heterogéneo y tener además muy pocas observaciones en los grupos A y C que interesan la estadística.

1.—Total de cursos 181. Caso/día 27. Días/curso 9.5

2.—Total de cursos 104. Caso/día 60. Días/curso 36.4

Dosis: ACTH en 96 casos promedio/Kg./día: 2.85 mg.

Cortisona 46 casos promedio/Kg./día: 6.38 mg.

Prednisona 15 casos promedio/Kg./día: 1.25 mg.

El segundo período de 4 años (1956-1959) comprende un estudio más experimentado comparando cursos cortos y cursos largos encañinados a producir una remisión clínica-bioquímica del síndrome nefrótico. Por eso se tabulan los casos que no recibieron esteroides o que lo recibieron en cursos cortos contra los que fueron sometidos a cursos largos y repetidos para inducir remisión clínica bioquímica. Véase tabla VIII.



TABLA VIII

## ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA REMISIÓN BIOQUÍMICA Y MORTALIDAD EN NIÑOS NEFRÓSICOS TRATADOS CON CURSOS CORTOS O NO Y CON CURSOS LARGOS

(Período de 1956 a 1959)

Método de tratamiento	(A) Casos en remisión	(B) Casos en actividad	(C) Casos Fallecidos	Total	X <sup>2</sup>	"p"
1.—No est. o curso corto	1.0 (6.7)	9.0 (64.0)	5.0 (33.3)	15	A 10.53	0.0001
2.—Cursos largos	49.0 (51.6)	44.0 (46.3)	2.0 (2.1)	95	C 21.20	0.001

La dosis de esteroides usada varió según la respuesta de cada caso.

Igualmente se hizo para el período de tratamiento intensivo con objeto de obtener una remisión clínica y bioquímica de la enfermedad. No se usó cortisona. La mayoría de los casos fueron tratados con prednisona, prednisolona o triamcinolona. Las diferencias no han sido objetivas entre estos esteroides, salvo una menor inducción de obesidad con la última de las tres hormonas sintéticas.

Los casos en remisión (A) corresponden a pacientes que no han tenido alteraciones bioquímicas ni han recibido esteroides por 2 años.

Los casos del grupo (B) corresponden a actividad clínica y/o bioquímica y requeridos de esteroides a dosis de mantenimiento repetidamente. En este grupo se incluyen también los casos que no han podido seguirse periódicamente.

#### 9.—Análisis de la mortalidad por nefrosis en el niño en un total de 378 casos estudiados en 24 años:

La tabla IX demuestra el descenso gradual en la mortalidad por nefrosis en el niño bajo distintos regímenes terapéuticos.

La estadística ha sido agrupada por períodos de 4 años, que marcan aproximadamente la introducción de nuevos sistemas y nuevos medicamentos en el manejo clínico de la nefrosis.

Sin duda alguna, la alta mortalidad de niños nefróticos por infecciones bacterianas, observadas en los dos primeros períodos, sufrió una reducción significativa con la introducción de la penicilina y estreptomina, más manifiesta aún después del manejo de las ciclinas unida desde luego a un mejor conocimiento de los factores que inter-

vienen en la mortalidad de esta enfermedad. Aunque la reducción de la mortalidad se debió sin duda al control profiláctico y al tratamiento de las infecciones bacterianas, también se evitaron muertes por alteraciones metabólicas, electrolíticas, etc., inducidas o no por infecciones intercurrentes<sup>35, 48</sup>.

TABLA IX

ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR NEFROSIS EN EL NIÑO EN UN TOTAL DE 378 CASOS ESTUDIADOS EN 24 AÑOS Y AGRUPADOS EN PERIODOS DE 4 AÑOS

Periodos de 4 años	Tratamiento instituido	Número de casos, por periodo de estudio	Número acumulativo de casos	MORTALIDAD	
				Porcentaje Por periodo	Porcentaje Por año
1936	Transfusión				
1939	Plasma-Sangre	25	25	45	11.25
1940	Albúmina conc.				
1943	Sulfadrogas	18	43	35	8.75
1944	Penicilina				
1947	Estreptomicina	41	84	13	3.25
1948	Anteriores más				
1951	ciclínas	59	143	6	1.50
1952	Antibióticos				
1955	ACTH y/o Cortisona. Cursos cortos y largos.	140	283	7	1.75*
1956	Esteroides. Cursos a inducir remisión bioquímica				
1959		95	378	2.1	0.52

\* La elevación no significativa de la mortalidad a 1.75% por año en 1952-1955 comparada con la de 1.50% en 1948-1951, se debió a una muerte por peritonitis de un caso en el que no se hizo examen bacteriológico del líquido ascítico, se trató indebidamente con penicilina y el cultivo post-mortem inmediato demostró una infección por *escherichia coli*.

En el periodo de estudio de 1952 a 1955 con el uso combinado de esteroides y antibióticos, los resultados fueron ciertamente paradójicos e hicieron pensar si la combinación terapéutica distaba mucho de ser más beneficiosa que el uso aislado de antibióticos. En efecto,

se observó un aumento, aunque no significativo, en la mortalidad de la nefrosis. Sin embargo, conviene aclarar que el cómputo de la mortalidad ha incluido, no solamente los casos de nefrosis vistos "de novo" en ese período, sino todo aquel caso nuevo o no que falleció durante esos años. Esto aunque puede falsear ligeramente la estadística, le confiere más veracidad a la reducción en la mortalidad por período y por año, ya que se suman a ellas, los casos que procedentes de períodos anteriores, murieron en el período de estudio en curso.

También hay que tener en cuenta que en la mortalidad de los dos últimos períodos, se incluyeron casos muertos por infección bacteriana, algunos producidos lamentablemente por deficiente observación y mala selección del antibiótico. El error más grave en este sentido fue la falta de diagnóstico de una peritonitis y no haber realizado la punción del líquido aséptico infectado para estudio bacteriológico y antibiograma, conducta que años atrás recomendamos<sup>60, 61</sup>.

Es necesario insistir que hoy día está más justificada esta conducta, ya que la frecuencia del neumococo y su susceptibilidad a la penicilina y antibióticos de otro tipo, ha sido substituída por la frecuencia de gérmenes gram negativos de tipo de enterobacteriáceas que son resistentes a muchos antibióticos, incluyendo la penicilina.

En el resultado de la estadística ha influído también la conducta incierta y variable de los primeros tiempos del uso de los esteroides y del tipo de los mismos. En efecto, un grupo numeroso fue tratado no solamente con cursos cortos, sino muy pocos días y con dosis mínimas y sin comprobación de su efectividad sobre la función cortical y sobre la función renal.

La dosis de ACTH y cortisona usada originalmente en cursos largos fue también insuficiente en cantidad y tiempo, aparte de no parecer ambas tan eficientes como el nuevo grupo de esteroides sintéticos y de tener además mayor efecto hidropígeno.

El último período de estudio de 1956 a 1959, fue hecho bajo un programa definido de tratamiento, usando los esteroides a dosis relativamente altas, hasta lograr, no solamente la desaparición del edema mediante una buena diuresis, sino la remisión bioquímica del síndrome nefrótico. Esta conducta terapéutica ha permitido no solamente aumentar el tiempo de remisión, sino también evitar las recaídas con el uso de dosis de mantenimiento, lo que globalmente ha conducido a una reducción significativa en la mortalidad de la nefrosis. Igualmente ha contribuído a evitar infecciones bacterianas y reducir un

tanto el uso de los antibióticos y sus complicaciones, logrando una elevación satisfactoria de las proteínas sanguíneas, especialmente la seroalbúmina evitando así la formación de líquido aséptico como medio de cultivo, y aumentando la gamma-globulina, portadora de anticuerpos.

Como corrientemente sucede en medicina, la adquisición de ventajas con un nuevo método de tratamiento o una nueva medicación, trae a su vez nuevas complicaciones que deben valorarse exhaustivamente para justipreciar qué conducta es más beneficiosa al enfermo.

#### 10.—Complicaciones y manifestaciones clínicas y bioquímicas inducidas por los esteroides.

La tabulación de las manifestaciones inducidas por el uso prolongado de esteroides aparece (tabla X) en forma ordenada arbitrariamente por aparatos y sistemas, pero en cada grupo los síntomas se colocan por orden de frecuencia.

TABLA X

#### MANIFESTACIONES INDUCIDAS POR EL USO PROLONGADO DE ESTEROIDES EN UN TOTAL DE 156 CASOS DE NIÑOS NEFROSICOS

(*Tabulación de observaciones por orden de su frecuencia para cada acápite*)

##### A.—Endocrinas-Metabólicas:

- 1.—*Obesidad*: Inicialmente aumento de peso con distribución uniforme de grasa. Después distribución tipo Cushing: cara, espalda, abdomen y hombros (moon face, buffalo hump).
- 2.—*Detención del crecimiento óseo* (talla y puntos de osificación).
- 3.—*Suprarenales*:
  - a) Cushing iatrogénico (usualmente regresivo).
  - b) Respuesta deficiente a la eosinopenia inducida por ACTH (Prueba de Thorn).
  - c) Disminución de la excreción de 17-ketosteroides.
  - d) Disminución de la excreción de 17-hidrocorticosteroides.
  - e) Shock por stress de distinta naturaleza (operatorio, traumático, infeccioso, etc.).
  - f) Un solo caso, sospechoso de atrofia cortical con muerte en shock sin comprobación necrópsica.

TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

4.—*Gonadas:*

- a) Amenorrea (adolescentes).
- b) Retraso de menarquía.
- c) Aceleración de pubarquia.
- d) Retraso o detención de telarquia.
- e) Disminución del libido (adultos).
- f) Microgenitalismo.

5.—*Pancreáticas:*

- a) Hiperglicemia y glucosuria transitorias.
- b) Instalación de diabetes en sujetos predispuestos (niños mayores o adolescentes) homocigotes latentes.
- c) Mejoría síndromes celíacos coexistentes (esteatorrea con distrofia).

6.—*Tiroideas:*

- a) Hiperplasia de glándula sin signos de hipertiroidismo.

7.—*Timo:* Reducción transitoria de tamaño o involución.

B.—*Cutaneomucosas:*

- 1.—Hipertricosis.
- 2.—Acné.
- 3.—Infiltración edematosa (más con esteroides tipo cortisona).
- 4.—Vergetures con atrofia de epidermis. Localización: pecho, espalda, abdomen, muslos, brazos y raramente piernas. Suele dejar cicatriz que se atenúa en coloración con el tiempo (fig. 9).
- 5.—Ragades labiales: por moniliasis y/o ariboflavinosis.
- 6.—Vasodilataciones capilares con formación de telangiectasias.
- 7.—Lesiones micóticas cutaneomucosas: moniliasis, pitiriasis, etc.
- 8.—Dermatomucomiositis.
- 9.—Hiperplasia de lesiones verrucosas, pre-existentes y verrugas virales.
- 10.—Crecimiento de nevus y lesiones lipomatosas pre-existentes.
- 11.—Dermatitis seborrética.
- 12.—Eritema multiforme por Kenacort.

C.—*Musculares y óseas:*

- 1.—Atrofia de los músculos del muslo con fatigabilidad al inicio de la deambulación. Afectación más marcada de cuadriceps. Atrofia de

otros grupos musculares (distrofia muscular regresiva por esteroides). Agravación por desuso o reposo prolongado (deben evitarse ambos).

- 2.—Dolores articulares, a veces durante y otras veces después de suspendida la medicación.
- 3.—Dolores osteocopos.
- 4.—Retraso o detención del crecimiento óseo.
- 5.—Osteoporosis.

D.—*Cardiovasculares:*

- 1.—Hipertensión arterial (controlable generalmente con reserpina).
- 2.—Edema pulmonar en casos con edemas periféricos e hipertensión).
- 3.—Aumento de tamaño de angiomas pre-existentes.
- 4.—Púrpura angiopática.
- 5.—Trombosis y tromboflebitis con sepsis por estafilococo.

E.—*Hematopoyéticas:*

- 1.—Estimulación series eritrocítica, granulocítica y megakariocítica. Aumento de hemoglobina, hematíes, leucocitos neutrófilos y plaquetas. Reducción de eosinófilos y linfocitos.
- 2.—Reducción de tamaño del bazo y ganglios linfáticos.
- 3.—Reducción de tamaño de glándula tímica.

F.—*Equilibrio Electrolítico:*

- 1.—Retención de agua y sodio, con o sin formación de edema.
- 2.—Hipopotasemia con o sin alcalosis post-diurética.
- 3.—Deshidratación post-poliúrica con o sin hipopotasemia y/o hipocloronatremia. (Deshidratación por diuresis isosmótica, natriuresis o kaliuresis).

G.—*Digestivas:*

- 1.—Bulimia.
- 2.—Hiperclorhidria.
- 3.—Gastralgia.
- 4.—Úlcera gástrica y hematemesis.
- 5.—Moniliasis, disbacteriosis, deficiencias complejo B.

H.—*Neurológicas:*

- 1.—Cefálea.
- 2.—Insomnio.
- 3.—Sensación de euforia.

TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

- 4.—Hiperactividad.
- 5.—Hiperexcitabilidad psicomotriz.
- 6.—Neurosis de angustia.
- 7.—Depresión nerviosa.
- 8.—Convulsiones por edema cerebral.
- 9.—Esquizofrenia en individuos predispuestos (adolescentes y adulto joven).
- 10.—Dolores radiculares.
- 11.—Epilepsia en individuos predispuestos.



FIG. 9.—Un caso de nefrosis tratado con esteroides y mostrando discretos cambios somáticos inducidos por los mismos.

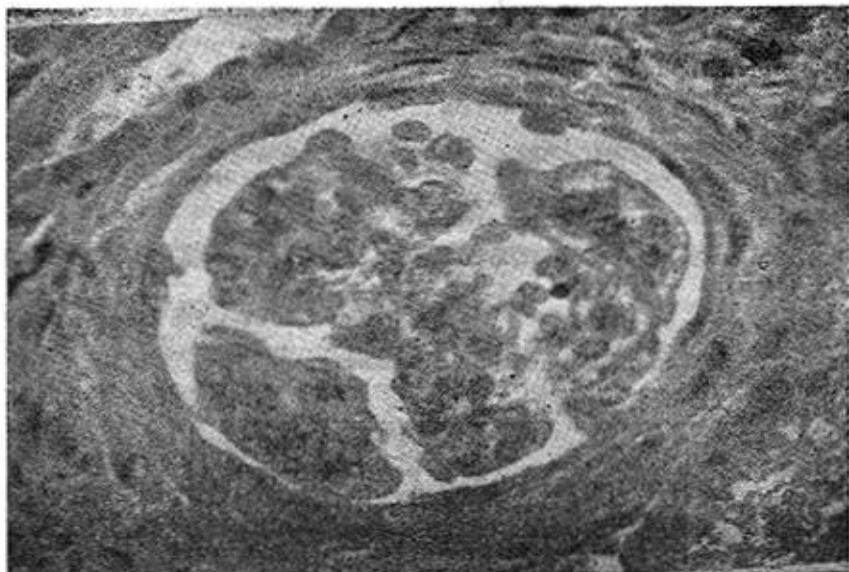


FIG. 10.—Un glomérulo del caso de la figura 9, en espécimen tomado por biopsia, después del tratamiento por esteroides y mostrando lesiones irreversibles tales como fibrosis, espesamiento de la cápsula de Bowman y segmentación del manguito glomerular.

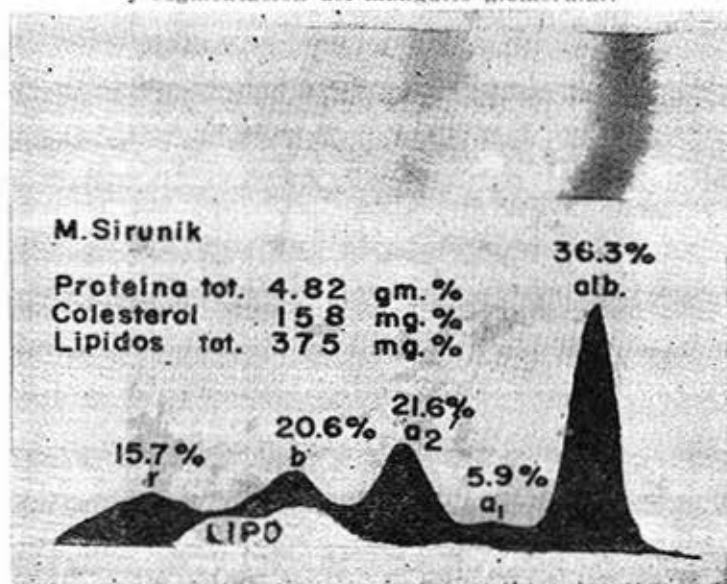


FIG. 11.—Electroforesis de proteínas plasmáticas después de tratamiento con esteroides y después de tomada la biopsia de la figura 10. Obsérvese cifras normales de lípidos pero con hipo-albuminemia por ingestión deficiente de proteínas.



Entre otras complicaciones señaladas por Good y colaboradores<sup>75, 76</sup> merecen citarse: Las convulsiones por encefalopatía hipertensiva, con o sin status epilepticus, coma y daño cerebral permanente asociada o no también a celulitis estafilocócica. Edema, anasarca, hepatomegalia con ascitis y dificultad respiratoria; fenómenos tromboembólicos, perforación intestinal y sepsis estafilocócica en casos de colitis ulcerativa. La asociación experimental de ACTH o cortisona con endotoxinas, contribuye al desarrollo de lesiones viscerales con necrosis hemorrágica dependiente del rápido desarrollo de oclusión fibrinoide y daño a vasos de mediano y mayor calibre.

Los autores señalan por último el peligro potencial carcinogénico de esta terapéutica. Estas últimas observaciones son más de orden experimental que hechos clínicos y no deben constituir barreras inquebrantables al beneficio que los niños y también muchos adultos, pueden recibir de la terapéutica por esteroides frente al pronóstico de una nefropatía de tipo nefrótica.

La descripción detallada de cada una de estas manifestaciones haría este artículo ir más allá del límite que nos hemos propuesto.

Importa decir que el 98% de ellas fueron cambios reversibles que desaparecieron, generalmente en forma lenta, después de reducida la dosis de esteroide a aquella de mantenimiento o de su total supresión.

Un gran número puede agruparse genéricamente bajo el término ya usado por nosotros de "Síndrome de Cushing iatrogénico"<sup>76, 67</sup>, puesto que son semejantes a las que se observan en casos bien manifiestos de esta afección provocados por hiperplasia simple o tumoral de la corteza suprarrenal.

Aunque la remisión clínica y bioquímica del síndrome nefrótico, suele verse cuando los esteroides han provocado estos cambios somáticos uno y otro pueden también concurrir aun en presencia de lesiones glomerulares extensas e irreversibles como demuestran las figuras 10 y 11 de una niña en la que tomamos biopsia renal en abril de 1956, ya con 89% de glomérulos fibrosos. Esta paciente, sin embargo, vive aun.

La detención del crecimiento óseo fue también reversible salvo en aquellos casos en que se sumó una osteodistrofia como síntoma derivado de la propia nefropatía. La reducción de la talla, la detención del crecimiento en casos de nanismo y raquitismo renal, puede ocurrir

no obstante en nefróticos de larga evolución. Sobre esta patología no influencia nada el uso de los esteroides.

La mayor parte de las alteraciones que aparecen en la tabla X han sido ya descritas, incluyendo fracturas espontáneas que no han sido vistas en nuestros casos.

Algunas de nuestras observaciones, sin embargo, no han sido señaladas por otros autores ni en niños ni en adultos, como la púrpura angiopática, la hiperplasia de lesiones verrucosas y la marcada predisposición a infecciones micóticas, cutáneas.

Otro de los síntomas más molestos ha sido la atrofia de los cuadriceps y la fatigabilidad muscular. Esta suele mejorarse rápidamente después de iniciada la marcha y en tales casos aconsejamos no instituir curas de reposo prolongado, sobre todo si van acompañadas de una tendencia a la osteoporosis. Las atrofiaciones musculares y la decalcificación pueden hacerse muy notables cuando se somete el enfermo a un reposo prolongado.

Las alteraciones electrolíticas han sido relativamente pocas y benignas en niños tratados con esteroides sintéticos y bajo una dieta hiposódica y bien balanceada. No administramos sales de potasio adicionales a la dieta, pues ya se ha dicho que en el jugo de naranja, la leche y la carne reciben más cantidad de potasio que la que pueda darse en forma de preparados farmacéuticos, los que por otra parte son a veces mal tolerados. De entrada no debe darse potasio en sujetos oligúricos y sin hipopotasemia y solamente como dice Luetscher<sup>129</sup>, está justificada vigilar la hipopotasemia en diuresis profusas. Un caso tuvo una marcada hiponatremia seguida de shock y de gran azotemia sin oliguria.

En el niño fueron excepcionales las complicaciones digestivas. La hematemesis la vimos en una niña, ya en fase de nefritis crónica. La misma ocurrió siguiendo a un episodio convulsivo sin hipertensión arterial pero con edemas generalizados y bajo terapéutica por ACTH.

La dermatomiositis, se observó solamente en un caso después de dosis enormes y muy prolongadas.

Es digno señalar que el temor existente a una atrofia cortical y muerte por shock espontáneo o en ocasión de un stress, no la hemos visto en ninguno de nuestros pacientes. Sólo tenemos un informe verbal del Dr. Onelio Fleites de un caso que falleció en un cuadro semejante pero no pudo hacerse estudio post-mortem, ni exámenes de laboratorio que permitieran plantear el diagnóstico con más certeza.

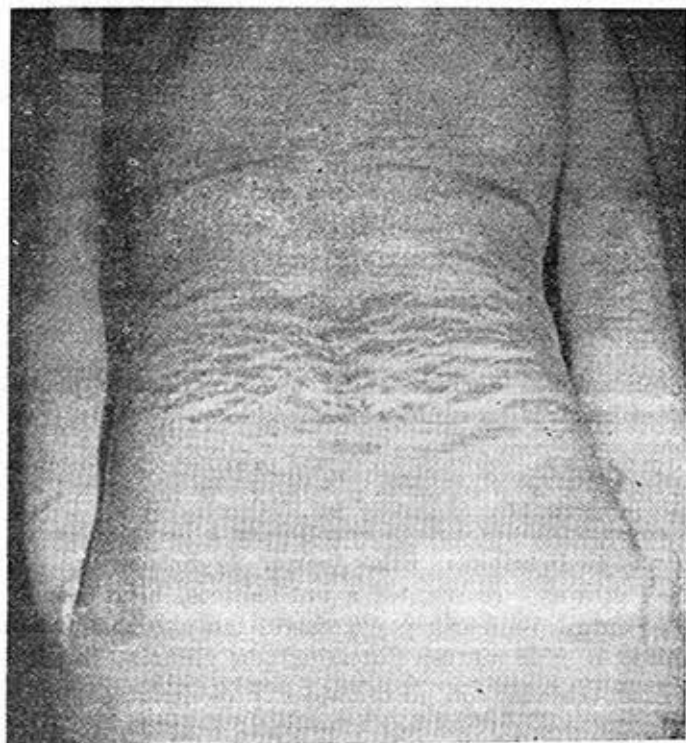


FIG. 12.—Ragades producidas por tratamiento intensivo por esteroides.

Si bien esta eventualidad se tiene en consideración, su incidencia es tan baja en nuestra experiencia, que tampoco justifica privar al nefrótico de los beneficios de esta terapéutica.

Aunque la administración continuada de esteroides fue superior a la forma interrumpida, ya que en algunos casos la reaparición de la albuminuria ocurrió en uno o más días, no debe hacerse uso de la primera en aquellos casos que no tengan marcada predisposición a la recidiva y toleren bien la forma de tratamiento interrumpido. Igualmente deberán intercalarse cursos de tratamiento con ACTH y, con la frecuencia que requiera cada caso, hacer un estudio de la función suprarrenal, no solamente con la prueba de Thorn, sino estudiando los 17-ketosteroides y los 17-hidroxiste-

roides antes y bajo el efecto de la dosis de ACTH recomendada para estas pruebas. Tal medida deberá extremarse en casos quirúrgicos, teniendo ad hoc, para uso inmediato, esteroides administrables por vía endovenosa. El estímulo por esteroides puede, en resumen, crear un estado de susceptibilidad anormal del organismo con alteración en el grado o índice de reactividad, lo cual equivale a decir, en el concepto de Rosle, la creación de una fase de patergia, que explica igualmente como han señalado Allen<sup>66</sup>, Michaelis y Walters<sup>140</sup> que el efecto de los mismos puede ser ambivalente, las más de las veces mejorando el síndrome nefrótico y otras entreteniéndolo y rara vez exagerando las alteraciones existentes.

#### 11.—Complicaciones derivadas del uso profiláctico prolongado de los antibióticos en niños nefróticos.

El uso de los antibióticos en forma profiláctica mantenida, se hizo en los períodos 3, 4, 5 según se señalan en la tabla IX.

Las complicaciones fueron semejantes a las reportadas en otros usos de estas medicaciones. Ellas fueron: la disbaacteriosis, la implantación de "strains" resistentes a antibióticos, la infección micótica sobre todo cutáneo-mucosa y digestiva, las carencias de vitaminas del complejo B y la síntesis intestinal de vitamina K.

Un caso tratado con antibióticos prolongadamente, evolucionó con un síndrome diarreico por moniliasis, seguido de deficiencia de ácido nicotínico con lesiones cutáneas de pelagra y esteatosis hepática, comprobada también por biopsia y examen post-mortem<sup>67</sup>.

El uso prolongado de esteroides en busca de remisión bioquímica ha modificado un tanto la marcada predisposición a las infecciones bacterianas producto de la hipogammaglobulinemia y del acúmulo de edema en serosas y tejido celular subcutáneo. Esto ha permitido el uso más discreto de los antibióticos en aquellos casos en los que se logra la referida remisión. Solamente en situaciones de recidiva del síndrome clínico-humoral de la nefrosis y en presencia de infecciones bacterianas, en la forma que pueda ocurrir en cualquier sujeto normal, es que usamos los antibióticos en el presente momento.

#### 12.—Efecto de las infecciones sobre el síndrome nefrótico:.

Desde las observaciones de Debré, Marie, Seringe y Grent, en 1938<sup>20</sup>, de Rosenblum, Lander y Fisher, en 1949<sup>162</sup>, de Blumberg y

Cassady, en 1947<sup>18</sup> y las de Janeway y colaboradores (1948)<sup>21</sup>, se conoce el efecto diurético del sarampión en el síndrome nefrótico del niño, seguido muchas veces de remisiones de larga duración. Este efecto ha sido reportado con otras afecciones virales, tales como la hepatitis viral por suero homólogo (Berger y Zoole)<sup>162</sup> y en un caso estudiado por Luetscher y seguido por nosotros, se produjo la remisión absoluta y persistente después de sufrir de varicelas\*.

El efecto parece muy semejante en su patogenia al de los esteroides, pero en casos con larga remisión no debe olvidarse la posibilidad de recidiva clínica y de persistencia de actividad histológica a pesar de una larga fase asintomática, como hemos comprobado en un caso estudiado por biopsia<sup>66, 67</sup>.

La ventaja del sarampión ha sido no obstante manifiesta aun en casos tratados con esteroides y antibióticos, que mostraron cierta resistencia a estos medicamentos. Sería ésta la única situación en que estaría justificada la exposición al contagio o la inoculación del sarampión, en la forma realizada por Castellanos y nosotros en 1939\* y posteriormente por Janeway en 1948<sup>21</sup>.

Salvo excepciones, las infecciones bacterianas tienden a inducir la recidiva del síndrome nefrótico, aunque en algunos casos se han observado remisiones del edema y hasta desaparición crítica del mismo con abundante diuresis y normalización clínica-bioquímica persistente por años<sup>64, 167</sup>, también fue señalada con la piritoterapia<sup>25</sup>.

Teniendo en cuenta los reportes de evoluciones desfavorables de afecciones virales, especialmente la varicela en casos tratados con esteroides y la remisión posible después de una infección de este tipo, es aconsejable suspender temporalmente todo tratamiento con esteroides en niños nefróticos afectados de esta enfermedad. Inversamente está justificado el uso de antibióticos en aquellos casos, que, aun sin edemas y con gammaglobulinemia normal, muestran una tendencia manifiesta a sufrir de infecciones bacterianas.

Las infecciones micóticas cutáneo-mucosas, salvo posibles episodios de diarrea, no ejercieron efecto desfavorable alguno en la evolución del síndrome nefrótico. En un caso de moniliasis pulmonar no obstante, se observó cierta tenacidad y severidad del síndrome hidropígeno.

\* Sin publicar.

S U M A R I O

1.—Se analizan los resultados del tratamiento del Síndrome Nefrótico en el Niño, con el uso de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y distintos tipos de esteroides (cortisona, prednisona, prednisolona y triamcinolona).

2.—Este estudio comprende un período de observación de 8 años y un total de 278 casos.

3.—Los resultados parecen inclinarse favorablemente al uso prolongado de los esteroides hasta lograr la remisión clínica-bioquímica del síndrome nefrótico con dosis altas, seguidas de dosis de mantenimiento para mantener la remisión todo el tiempo que sea necesario y vigilar los enfermos al tanto de posibles recidivas aún bajo régimen adecuado.

4.—Se demuestra el efecto favorable de los esteroides no solamente en las manifestaciones clínicas y bioquímicas, sino también en el funcionamiento renal, mediante el uso de pruebas de aclaramiento y saturación.

5.—Los estudios controlados sobre biopsia renal demuestran que el efecto de los esteroides sobre las alteraciones histológicas que se observan en el síndrome nefrótico, parece hacerse preferentemente sobre la proliferación celular y la progresión hacia la total obliteración del capilar glomerular por el espesamiento de la membrana basal. Este efecto de reducir el número de glomérulos afectados por la proliferación celular, conduciendo a un aumento relativo de glomérulos normales y de detención del espesamiento de la membrana basal, sólo se logró con tratamientos prolongados y en aquellos casos en que fue posible obtener una remisión clínica-bioquímica del síndrome nefrótico.

6.—Los fracasos terapéuticos se debieron a dosis insuficiente, tiempo insuficiente, resistencia a los esteroides evitando: la disminución de la albuminuria, la modificación de las alteraciones bioquímicas, falta de efecto diurético por: extensión manifiesta de lesiones glomerulares, no inhibición de las sustancias antidiuréticas del suero y posible falta de inhibición de la reacción antígeno-anticuerpo-complemento considerada como responsable de la patogenia del síndrome nefrótico, y por último por infecciones intercurrentes.



7.—Preséntase en forma resumida una tabla de los efectos secundarios y complicaciones del tratamiento por esteroides. La morbilidad y mortalidad que pueda derivarse del uso juicioso y experimentado de este tipo de opoterapia está muy distante de la que conocemos producida por el síndrome nefrótico y a pesar de las observaciones, no justifica por el momento abandonar este tipo de tratamiento.

8.—La dificultad del análisis estadístico apuntada por varios autores en virtud de las múltiples variables que pueden influenciar los resultados del tratamiento y la larga evolución de la enfermedad nos obligó a confeccionar una estadística de 24 años de observaciones con un total de 378 casos y de controles simultáneos. Dicha estadística es demostrativa del descenso marcado de la mortalidad infantil provocada por la nefrosis mediante la introducción de los antibióticos y últimamente de los esteroides.

#### S U M M A R Y

Therapy with adrenocorticotropic hormone (ACTH) and adrenal steroids (prednisone, prednisolone and triamcinolone) was given to 278 nephrotic children over a period of 8 years.

Results were statistically significant in favor of prolonged steroid therapy aimed at inducing clinicobiochemical remission of the nephrotic syndrome followed by maintenance dosage in prevention of recurrence of symptoms.

Controlled biopsy studies confirmed our previous observations on the effect of steroids in correcting cellular proliferation and arresting progress of thickening of capillary basement membrane of glomeruli.

Failure of therapy appeared related to insufficient dosage, short periods of treatment, improper maintenance therapy and resistance to medication. Resistance to medication seemed dependent on: persistence of proteinuria, extensive glomerular involvement, lack of inhibition of antidiuretic substances and mineralocorticoids and no control of the antigen-antibody reaction involved in the pathogenesis of nephrosis.

Variables responsible for the uncertainty of the course, complications and prognosis of the nephrotic syndrome render statistical analysis somewhat questionable in evaluating steroid therapy in a

short period of study. A comparative analysis on the mortality of nephrotic children over 24 years of study with different methods of treatment and with control observations during steroid therapy is presented in an effort to have a more reliable information on the value of this type of medication. A significant decrease of mortality was observed with the introduction of antibiotics and a further decrease after intensive steroid therapy.

It should be realized that effective therapy was usually accomplished after the appearance of secondary changes induced by medication, namely "iatrogenic Cushing's syndrome".

A long list of untoward effects is reported which in the majority of cases were reversible after medication was discontinued or decreased. Mortality from well controlled and judicious intensive steroid therapy was negligible when compared to that observed in the control group of nephrotic children and before the introduction of both antibiotics and steroids.

No curative result can be claimed in using steroid therapy. No better medication is so far available, for nephrotic children. Prolongation of life, by arresting progression of glomerular lesions and by inhibiting the antigen-antibody or auto-immune reaction responsible for nephrosis and chronic nephritis is at present time the most that can be expected with steroid medication.

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

- 1.—*Albores, J. M.*—Tratamiento de la nefrosis con ACTH. Sem. med. B. Aires. 100; 751; 1952.
- 2.—*Althoff, H., und Kropp, K.*—Die Beeinflussung des nephrotischen syndroms durch adrenocorticotropes hormon (ACTH) und Thiosemicarbazon (Coteben). Zschr. Kinderheilk. 74; 416; 1954.
- 3.—*Arneil, G. C. and Wilson, H. E. C.*—Cortisone treatment of nephrosis. Arch. Dis. Child. 27; 322; 1952.
- 4.—*Arneil, G. C. and Wilson, H. E. C.*—ACTH in nephrosis. Arch. Dis. Childhood. 28; 372; 1953.
- 5.—*Arneil, G. C. and Wilson, H. E. C.*—Treatment of nephrosis with prednisolone. Lancet, 270; 409; 1956.
- 6.—*Balukiewicz, I.*—Działanie lecznicze ACTH w zes ole nerczycy u dzieci. Polski tygod. lek. 10; 925; 1955.
- 7.—*Barbieri, D.*—Prime osservazioni sul trattamento con prednisona nelle sindromi nefrosiche. Minerva Med. 46; 1728; 1955.
- 8.—*Barness, L. A., Moll, G. H., and Janeway, C. A.*—Nephrotic Syndrome. Natural History of the Disease. Pediatrics, 3; 486; 1950.
- 9.—*Barnett, H. L., Forman, C. W., McNamara, H., McCrory, W., Rapoport, M., Michie, A. J., and Barbero, G.*—The effect of the ACTH and



TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

- Cortisone in the Nephrotic Syndrome. *Am. Jour. Dis. Child.* 80; 519; 1950.
- 10.—*Barnett, H. L., Forman, C. W., McNamara, H., McCrory, W., Rapoport, M., Michie, A. J., and Barbero, G.*—The effect of adrenocorticotrophic hormone on children with the nephrotic syndrome. *Jour. Clin. Invest.* 30; 227; 1951. (II. Physiologic observations on discrete kidney functions and plasma volume).
  - 11.—*Barnett, H. L., Forman, C. W., and Lauson, H. D.*—The Nephrotic Syndrome in Children. *Advances in Pediatrics*, 5; 53; 1952.
  - 12.—*Barnett, H. I.*—Nephrosis. VII Congreso Internacional de Pediatría. Habana. *Rev. Cubana de Ped.* 26; 139; 1954.
  - 13.—*Baxter, J., Goodman, H. C., Orioff, J., and Keitel, H.*—Studies of Meticortandracin and meticortandralone in the nephrotic syndrome. First Internat. Conf. on Clinical Effects of Meticorten and Meticortelone. May 31-June 1; 1955.
  - 14.—*Berliner, R. W., Levinski, N. G., Davidson, D. G., Eden, M.*—Dilution and Concentration of the urine and the action of Antidiuretic Hormone. *Am. Jour. Med.* 24; 730; 1958.
  - 15.—*Berra, A., e Pettinati, L.*—L'ACTH nel trattamento delle nefropatie proteinurico-edemigene. *Min. Nefr.* 2; 126; 1955.
  - 16.—*Bicket, G.*—First clinical trials of prednisolone or prednisone. *Schweiz. med. Wschr.* 85; 859 (Sept.) 1955.
  - 17.—*Bjorneboe, M., Brun, C., Gormsen, H., Iversen, P., and Raaschou, F.*—The Nephrotic Syndrome. II. The effect of corticotropin (ACTH). *Acta Medica Scandinava.* 142; 249; 1952.
  - 18.—*Blumberg, R. W., and Cassady, H. A.*—Effect of Measles on the Nephrotic Syndrome. *Am. Jour. Dis. Child.* 73; 151; 1947.
  - 19.—*Bottone, E., e Paci, A.*—Osservazioni cliniche sull'uso dell'ACTH intracutaneo nella terapia delle glomerulonefriti acute della infanzia. *Min. Ped.* 7; 925; 1955.
  - 20.—*Bradley, S. E., Wheeler, H. O.*—On the Diversities of Structure, Perfusion of the Nephron Population. *Am. Jour. Med.* 24; 692; 1958.
  - 21.—*Carreras, P.*—Síndrome Nefrótico. *Rev. Clin. Española.* 58; 234; 1955.
  - 22.—*Chasis, H.*—Natural History of the Nephrotic Syndrome. VII Congreso Internacional de Pediatría. Habana. *Rev. Cubana de Ped.* 22; 1; 1955.
  - 23.—*Cheli, E., e Marini, C.*—Preliminari risultanze sul trattamento ciclico prolungato della nefrosi lipoidea con ACTH. *La Clin. Ped.* 36; 83; 1954.
  - 24.—*Chinard, F. P., Lauson, H. D., Eder, H. A., Greif, R. L., and Hiller, A.*—A study of the mechanism of proteinuria in patients with the nephrotic syndrome. *Jour. Clin. Invest.* 33; 621; 1954.
  - 25.—*Clement, R.*—Pyretotherapie de la Nephrose pure. *Press med.* 46; 971; 1938.
  - 26.—*Cloedus, B. F., Higgins, J. A., Rosevear, J. W., Summerskill, W. H. J.*—Aldosterone Antagonist in Patients with Cirrhosis. *Proceed. Staff Meet. Mayo Clinic.* 35; 97; 1960.
  - 27.—*Coste, F., Delbarre, F., et Basset, G.*—Recherches sur l'atrophie surrénalienne provoquée par les hormones anti-inflammatoires (cortisone, hydrocortisone, metacortandracine). *Sem. Hop. Paris.* 31; 2713; 1955.
  - 28.—*Cournot, L.*—A propos du traitement par l'ACTH des syndromes néphrotiques. *Sem. Med. Hop. Paris.* 30; 451; 1954.
  - 29.—*Daeschner, C. W., Dodge, W. F., and Hill, L. L.*—Management of nephrotic syndrome with particular reference to the use of Triamcinolone. *Jour. Ped.* 56; 48; 1960.

- 30.—*Debré, R., Seringe, M., et Grent.*—Bull. et mem. soc. med. d. hop. Paris. 54; 1683; 1938.
- 31.—*Debré, R., Mozziconacci, P., Attal, C., et Caramanian, M. K.*—Traitement de la nephrose lipoidique par l'ACTH. Bull. Soc. Med. Hop. Paris. Nov. 23, 1951.
- 32.—*Debré, R., et Mozziconacci, P.*—Traitement de la nephrose lipoidique de l'enfant. Journées Pédiatriques, Ed. de Hop. des Enfants Malades. 1952.
- 33.—*Debré, R., et Attal, C.*—Evolution des néphroses lipoidiques traitées par l'ACTH. Journées Pédiatriques. Ed. de Hop. des Enfants Malades. 1953.
- 34.—*Debré, R., Mozziconacci, P., et Attal, C.*—Le traitement hormonal de la nephrose lipoidique. Ann. Med. 55; 238; 1954.
- 35.—*Debré, R., Royer, P., Lévêque, B., et Minor, Z.*—Le traitement discontinu prolongé du syndrome nephrotique de l'enfant par l'ACTH et la cortisone. Sem. Hop. Paris. 32; 263; 1956.
- 36.—*De Lecner, L.*—Traitement d'un cas de nephrose lipoidique par ACTH-zinc. Acta Pediatrica. Belg. 9; 1; 1954.
- 37.—*Duncan, G. G.*—Diseases of Metabolism. The Nephrotic Syndrome by *Müller, M., and Hayman, J. H.*, pp. 1043. The Treatment of the Nephrotic Syndrome. 4th Edition. W. B. Saunders Co. 1959.
- 38.—*Fanconi, G., Frischknecht, W., Friederich, H., und Prader, A.*—Some aspects of the nephrotic syndrome. VII Congreso Internacional de Pediatría. Habana. Exhibición. 1953.
- 39.—*Fanconi, G.*—Der heutige Stand der Therapie der Lipoidnephrose. Monatschrift für Kinderheilkunde. Band. 106. Heft 3, S 159-161 (Berlin) 1958.
- 40.—*Farnsworth, E. B.*—Treatment of nephrotic edema with ACTH. Proceedings First ACTH Clinical Conference. Editor Mote, J. R. The Blakiston Co. 297; 1950.
- 41.—*Farnsworth, E. B.*—Metabolic changes associated with administration of adrenocorticotropin in the nephrotic syndrome. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74; 60; 1950.
- 42.—*Farnsworth, E. B.*—Studies on the influence of ACTH in acute nephritis, in simple nephrosis and in nephrosis with azotemia. Proceed. First ACTH Clinical Conf. Editor: Mote, J. R., The Blakiston Co. 297; 1950.
- 43.—*Farnsworth, E. B.*—Acute and subacute glomerulonephritis modified by adrenocorticotropin. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 74; 57; 1950.
- 44.—*Farnsworth, E. B., and Dupee, C. F.*—Further studies on serum and urine proteins in Nephrosis treated with ACTH. Proc. Second Clinical ACTH Conf. 2; 149; 1960 (Therapeutics). The Blakiston Co. 1951. Editor: Mote, J. R.
- 45.—*Farnsworth, E. B., and Ruppenthal, N. C.*—Electrophoretic studies on serum and urine proteins in Nephrosis treated with ACTH. Jour. Lab. Clin. Med. 38; 407; 1951.
- 46.—*Farnsworth, E. B.*—Studies on adrenocortical function in relation to the nephrotic syndrome. Jour. Clin. Endoc. 13; 1169; 1953.
- 47.—*Farquhar, M. G., Vernier, R. L., and Good, R. A.*—The Application of Electron Microscopy in Pathology; Study of Renal Biopsy Tissues. Schweizerische Med. Wschrft. 87; 501; 1957.
- 48.—*Farquhar, M. G., Vernier, R. L., Good, R. A.*—An Electron Microscope Study of the Glomerulus in Nephrosis, Glomerulonephritis and Lupus Erythematosus. Jour. Exper. Med. 106; 649; 1957.
- 48a.—*Farquhar, M. G.*—Comunicación personal.
- 49.—*Farquhar, M. G., Vernier, R. L., and Good, R. A.*—Studies on Familial Nephrosis. II. Glomerular Changes observed with the Electron Microscope. Am. Jour. Path. 33; 791; 1957.

TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

- 50.—*Fishberg, A. M.*—Hypertension and Nephritis. Lea & Febiger. The treatment of Chronic Nephrosis. 482; 1954.
- 51.—*Fredersike, M. J.*—ACTH-therapie bij Nephrose. *Muschr. Kinderge-neesk.* 23; 349; 1955.
- 52.—*Friderich, J., Prader, A., und Fanconi, G.*—Häufigkeit, Prognose und Behandlung des Nephrosessyndromes. *Helvet Paediatrica Acta.* 9; 109; 1954.
- 53.—*Galán, E.*—Nefropatías del Niño. I. Estadística del Hospital Municipal de Infancia de la Habana. 1935-1941. *Bol. Soc. Cubana de Ped.* 14; 447; 1942.
- 54.—*Galán, E.*—Nefropatías del Niño. II. Estudio del Sedimento urinario por el Método de Addis. *Bol. Soc. Cubana de Ped.* 14; 387; 1942.
- 55.—*Galán, E.*—Nefropatías del Niño. III. La prueba del Rojo Congo en las Nefritis y Nefrosis, en las enfermedades del hígado y del sistema reticulo-endotelial. *Bol. Soc. Cubana de Ped.* 14; 553; 1942.
- 56.—*Galán, E.*—Nefropatías del Niño. IV. Anatomía Patológica de las Nefritis. *Bol. Soc. Cubana de Ped.* 14; 617; 1942.
- 56a.—Washington. I Congreso Panamericano de Pediatría. 1947. Simposium sobre nefrosis.
- 56b.—New York. V Congreso Internacional de Pediatría. Exhibición. Booth 149. pp. 150 del programa. 1947. Pruebas renales de aclaramiento y saturación. Lesiones glomerulares en la nefrosis.
- 56c.—Chicago. Sesión conjunta de la Sociedad de Pediatría de Chicago y la Sociedad Cubana de Pediatría. "Nephrosis in Children with Special Reference to Clearance and Saturation Tests. Julio 28, 1947. Celebrada en el Children's Memorial Hospital.
- 57.—*Galán, E.*—El Síndrome Nefrótico en el Niño. Observaciones sobre 43 casos. *Arch. Soc. Estud. Clín. Habana.* 38; 445; 1944.
- 58.—*Galán, E.*—Las pruebas renales de aclaramiento y saturación. I. Conceptos generales. II. Interpretación y crítica. III. Observaciones personales. *Rev. Cubana de Ped.* 19; 100; 1947.
- 59.—*Galán, E., Pérez-Stable, M., Más Martín, J., García Fâes, O.*—Las pruebas renales de aclaramiento y saturación en el niño normal. *Rev. Cubana de Ped.* 16; 102; 1947.
- 60.—*Galán, E.*—Nephrosis in Children. I. Observations on 84 patients. II. Clearance and Saturation tests. *Am. Jour. Dis. Child.* 77; 328; 1949.
- 60a.—México. III Congreso Nacional de Pediatría y II Congreso Panamericano de Pediatría. pp. 421. Memorias, 1950.
- 60b.—Lima, Perú. Sesión conjunta de la Sociedad de Pediatría de Lima y la Sociedad Cubana de Pediatría. 1951.
- 61.—*Galán, E., García, O., Pérez-Stable, M., García Fâes, O., Prado, E., and Alfonso, G.*—Albumin Therapy in Nephrosis. *Pediatrics.* 6; 743; 1950.
- 62.—*Galán, E., Martínez Cru, J., Labourdette, J. M., and Prado, E.*—Mortality in Nephrosis. *Rev. Cubana de Ped.* 24; 401; 1952. Sesión solemne Bodas de Plata de la Sociedad Cubana de Pediatría. 1953.
- 62a.—Boston. Universidad de Harvard. Children's Hosp. Seminario de Nefrosis (por invitación) 1950.
- 62b.—Montevideo, Uruguay. III Congreso Panamericano de Pediatría y III Congreso Sudamericano de Pediatría. Memorias. Tomo II. 521-531. Dic. 1951. (Por invitación).
- 63.—*Galán, E., Pérez-Stable, M., García Fâes, O., Unanue, E., García, O., Labourdette, J. M., and Alfonso, G.*—Corticosteroids and antidiuretic substance in nephrotic children. *Pediatrics.* 12; 233; 1953.

- 64.—Galán, E.—Progresos en el Estudio de la Nefrosis. Rev. Cubana de Ped. 26; 79; 1954.
- 64a.—Cuba. VII Congreso Internacional de Pediatría. Mesa Redonda sobre Nefrosis. Abstracto. Programa. pp. 105; 1953.
- 64b.—Cuba. IX Congreso Médico Nacional. Estudio sobre 200 casos de Nefrosis. Exhibición. Memorias, pp. 1022; 1955.
- 65.—Galán, E., Menéndez, A., Portuondo, R. N., Fernández, S. F.—Insuficiencia Renal Aguda. Un estudio del balance hidroelectrolítico y de la función renal en la fase poliúrica de una anuria post-transfusional. Bol. Hosp. Infant. México. Número Extraordinario. 81-89; 1956.
- 66.—Galán, E. and Masó, C.—Needle Biopsy in Children with Nephrosis. A Study of Glomerular Damage and Effect of Adrenal Steroids. Pediatrics. 20; 610; 1957.
- 67.—Galán, E. y Masó, C.—La Biopsia Renal en el Niño. Rev. Cubana de Ped. 30; 227; 1958.
- 67a.—Copenhague, Dinamarca. VIII Congreso Internacional de Pediatría. Mesa Redonda sobre Nefrosis. Programa 114 y Abstractos 117. Julio 24. 1956 (por invitación).
- 68.—Gant, C. L., and Dyniewicz, J. M.—Some effects of 17-Spirolactosteroids on the Edema of Cirrhosis with observations on a new Spirolactone Derivative. (Abstr.) Clin. Research. 7; 294; 1959.
- 69.—Giraud, G., Mangiapan, T., et Labitte, M.—Nephrose lipoidique et ACTH. Press Méd. 59; 1447; 1951.
- 70.—Giraud, G., Levy, A., at Latour, H.—A propos du traitement hormonal de la nephrose lipoidique. J. d'Urol. 58; 753; 1952.
- 71.—Gitlin, D., and Janeway, A. C.—An immunochemical study of the albumins of serum, urine ascitic fluid and edema fluid in the Nephrotic syndrome. Jour. Clin. Invest. 31; 223; 1952.
- 72.—Gitlin, D.—Immunological study of serum albumin in patients with nephrotic syndrome. Am. Jour. Dis. Child. 83; 82; 1952.
- 73.—Gitlin, D.—Studies of serum and urine proteins. Proceed. V Annual Conference on Nephrotic Syndrome. 5-7 nov. 1953. Philadelphia.
- 74.—Gitlin, D., Janeway, C. A. and Farr, L. E.—Hypoproteinemia in the Nephrotic Syndrome. Metabolism of specific plasma proteins in different stages of the disease. Am. Jour. Dis. Child. 90; 583; 1955.
- 75.—Good, R. A., Vernier, R. L., Smith, R. T.—Serious Untoward Reactions to Therapy with Cortisone and Adrenocorticotropin in Pediatric Practice (Part I) Pediatrics. 19; 95; 1957.
- 76.—Good, R. A., Vernier, R. L., Smith, R. T.—Serious Untoward Reactions to Therapy with Cortisone and Adrenocorticotropin in Pediatric Practice (Part II). Pediatrics, 19; 272; 1957.
- 77.—Goodman, H. C., Baxter, J., Keitel, H., Orloff, J.—Prednisone therapy in the nephrotic syndrome. Clin. Res. Proc. 4; 17; 1956.
- 78.—Greenman, L., and Danowski, T. S.—Therapy of the nephrotic syndrome with sodium restriction, dextran and ACTH alone or combined with nitrogen mustard. Proceed. V Annual Conf. Nephrotic Synd. 5-7 nov. 1957. Philadelphia.
- 79.—Heymann, W.—Experimental Nephritis. 1st, 2nd and 3rd Annual Conferences on the Nephrotic Syndrome. Jack Metcalf, 1949, 1950, 1951.

TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

- 80.—*Heymann, W.*—Treatment of the Nephrotic Syndrome with corticotropin (ACTH) and cortisone. *Am. Jour. Dis. Child.* 90; 22 (July) 1955.
- 81.—*Heymann, W.*—Comparative studies of proteinuria and hematuria in the Nephrotic Syndrome and Glomerulonephritis. *Am. Jour. Dis. Child.* 90; 599; 1955.
- 82.—*Heymann, W., Gilkey, C., and Salehar, M.*—Effects of ACTH and cortisone on proteinuria and hematuria in the nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 15; 49; 1955.
- 83.—*Heymann, W., Rothenberg, M. B., Gilkey, C., and Lewis, M.*—Difference in color of hematuria in the nephrotic syndrome and glomerulonephritis. *Pediatrics.* 21; 375; 1958.
- 84.—*Heidhorn, G. H., Schem, F. R., and Layne, J. A.*—The varied patterns of water and sodium diuresis during ACTH therapy of the nephrotic syndrome. *Am. Jour. Med. Sc.* 229; 180; 1938.
- 85.—*Hellman, L., Zumoff, B., Minsky, A., Kretchner, N. and Kramer, B.*—Treatment of the Nephrotic Syndrome with Triamcinolone. *Pediatrics.* 23; 686; 1959.
- 86.—*Hooff, C., and Clara, R.*—ACTH and Lipoid Nephrosis. *Maandschr. Kindergeneesk.* 19; 346; 1951.
- 87.—*Hooff, C., et Vandenberghe, C.*—L'application d'ACTH au début de la néphrose lipidique. *Ann. Pediat.* 183; 129; 1954.
- 88.—*Hotz, L.*—Beobachtungen bei der Behandlung des nephrotischen syndrome mit ACTH. *Med. Klin.* 49; 2029; 1954.
- 89.—*Ingbar, S. H., Kass, E. H., Burnett, C. H., Reiman, A. S., Burrows, B. A., and Sisson, J. H.*—The effects of ACTH and cortisone on the renal tubular transport of uric acid, phosphorus and electrolytes in patients with normal renal and adrenal function. *Proc. Second ACTH Conf. Mote, J. R. Vol. I (Research)* 130; 1951.
- 90.—*Iseri, L. T., Mader, I. J., and Chandler, D. E.*—Treatment of Nephrotic syndrome, *Jour. Michigan Med. Sc.* 52; 41; 1953.
- 91.—*Jancway, C. A., Moll, G. H., Armstrong, H., Jr., Wallace, W. M., Hallman, N., and Barnes, L. S.*—Diuresis in Children with Nephrosis. Comparison of response to injection of Normal Serum Albumin and to Infection, particularly measles. *Tr. Am. Physicians.* 61; 198; 1948.
- 92.—*Jiménez Díaz, C. y Castro Mendoza, H.*—La intervención del riñón en el metabolismo de la grasa. *Rev. Clin. Española.* 29; 84; 1948.
- 93.—*Kagawa, C. M., Cella, J. A., and Van Arman, C. G.*—Action of new steroids in blocking effects of Aldosterone and Desoxycorticosterone on salt. *Science, n. s.* 126; 1015; 1957.
- 94.—*Kaplan, M., et Schrub, J. Cl.*—Remarques sur le traitement de la néphrose lipidique de l'enfant par l'ACTH, et les résines échangeuses d'ions. *Pediatric.* 9; 1; 1954.
- 95.—*Karacsony, G. S.*—Ueber einen fall von chronischem nierenleiden geheilt durch hinzukommen von Pneumonie. *Klin. Wchschr.* 4; 455; 1925.
- 96.—*Keith, N. M., Power, M. H., and Daugherty, G. W.*—The Action of Cortisone in Nephritis with Edema. *Proceed. Staff Meet. Mayo Clinic.* 25; 491; 1950.
- 97.—*Keith, N. M., Power, M. H., Daugherty, G. W., and Keith, H. M.*—Some effects of Cortisone on Metabolic Disturbances Associated with Renal Edema. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 89; 689; 1952.

- 98.—Kerr, D. N. S., Hasham, R. M., Read, A. E., and Sherlock, S.—The use of a Steroidal Spirolactone in the Treatment of Ascitis in Hepatic Cirrhosis. *Lancet*, 2; 1084; 1958.
- 99.—Kramer, B., Casden, D. D., Goldman, H., and Silverman, S. H.—Effect of Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on Nephrosis in Childhood. *Postgraduate Med.* 11; 439; 1952.
- 100.—Kramer, B., Goldman, H., and Cason, L.—The treatment of nonedematous nephrotic child with ACTH. *Jour. Ped.* 41; 792; 1952.
- 101.—Kramer, B.—The treatment of Nephrotic Syndrome in Childhood. VII Congreso Internacional de Pediatría, Habana, Cuba. *Rev. Cubana de Ped.* 22; 11; 1955.
- 102.—Kunin, C. M., Schwartz, R., Yaffe, S., Knapp, J., Fellers, F. X., Janeway, C. A. and Finlay, M.—Antibody response to influenza virus vaccine in children with nephrosis. Effect of Cortisone. *Pediatrics*. 23; 54; 1959.
- 103.—Lange, K., Craig, F., Oberman, J., Slobody, L., Ogur, G., and LoCasto, F. Changes in Serum Complement during the course and treatment of Glomerulonephritis. *A. M. A., Arch. Int. Med.* 88; 433; 1951.
- 104.—Lange, K., Slobody, L., Craig, F., Ogus, G., Oberman, J., and LoCasto, F. The influence of ACTH and Nitrogen Mustard Therapy on Serum Complement of Patients in the Nephrotic Stage. *Bull. N. Y. Medical College*. 14; 90; 1951.
- 105.—Lange, K., Slobody, L., Strang, R.—Treatment of Nephrotic Syndrome with Interrupted ACTH or oral cortisone Therapy. (20104). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82; 315; 1953.
- 106.—Lange, K., and Wenk, E. J.—Complement components in the sera and urine of patients with severe proteinurias. *Am. Jour. Med. Sc.* 228; 448; 1954.
- 107.—Lange, K., Slobody, L., Strang, R.—Prolonged Intermittent ACTH and Cortisone Therapy in the Nephrotic Syndrome. Immunologic basis and results. *Pediatrics*. 15; 156; 1955.
- 108.—Lange, K., Strang, R., and Wenk, E. J.—The effect of Cortisone in Different types of Experimental Glomerulonephritis and Nephrosis. *Am. Jour. Dis. Child.* 90; 592; 1955.
- 109.—Langeron, L., Nolf, V., et Liefooghe, J.—Nephrose lipoidique, cortisone et ACTH *Jour. Sc. méd. Lille*. 71; 529; 1953.
- 110.—Lauson, H. D., Forman, C. W., McNamara, H., Mattar, G., and Barnett, H. L.—Effects of ACTH on glomerular permeability to albumin and in blood antidiuretic hormone concentration in children with nephrotic syndrome. *Am. Jour. Dis. Child.* 83; 87; 1952.
- 111.—Lauson, H. D., Forman, C. W., McNamara, H., Mattar, G., and Barnett, H. L.—The effect of corticotropin (ACTH) on Glomerular Permeability to Albumin in Children with the Nephrotic Syndrome. *Jour. Clin. Invest.* 33; 657; 1954.
- 112.—Lenke, S. E. and Berger, H. M.—Abrupt improvement of serum electrophoretic pattern in Nephrosis after ACTH-induced diuresis. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 78; 366; 1951.
- 113.—Lestina, F. A., Freeman, S., and Wilson, H.—Treatment of Nephrotic Syndrome with Nitrogen Mustard and ACTH. *Jour. Lab. Clin. Med.* 42; 918; 1953.
- 114.—Levy, M. R., Kessler, E., Bruno, A. J., and Allen, R. L. Jr.—Observations on some mechanisms of refractory edema. *Clin. Research*. 8; 33; 1960.



TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

- 115.—*Leyva, F. R., and Sowers, M.*—The use of ACTH and cortisone in the nephrotic syndrome in children. *Clin. Proc. Child. Hosp. Washington.* 9; 262; 1953.
- 116.—*Lichwitz, L.*—Nephritis. Grune & Stratton. N. Y. 1942
- 117.—*Lichwitz, A., Hioco, D., Delaville, M., et Salomon, A.*—Oédemes cortisoniques et oédemes néphrosiques. *Sem. Hop. Paris.* 29; 3493; 1953.
- 118.—*Liddle, G. W.*—Sodium Diuresis induced by steroid antagonists of Aldosterone. *Science. n.s.* 126; 1016; 1957.
- 119.—*Liddle, G. W.*—Aldosterone Antagonists. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 102; 998; 1958.
- 120.—*Lourenco de O., H. Marques de Assis, L.*—Regressao da síndrome nefrótica em un caso tratado pe lo ACTH. *Rev. do Hosp. das Clín.* 3; 139; 1950.
- 121.—*Luetscher, J. A. Jr., and Deming, Q. B.*—Treatment of Nephrosis with cortisone. *Jour. Clin. Invest.* 29; 1576; 1950.
- 122.—*Luetscher, J. A. Jr., Deming, Q. B., and Johnson, B. B.*—A comparison of the effects of ACTH and cortisone in Nephrosis. *Jour. Clin. Invest.* 30; 658; 1951.
- 123.—*Luetscher, J. A. Jr., Deming, Q. B., and Johnson, B. B.*—Treatment of Nephrosis with pituitary adrenocorticotropin. *Jour. Clin. Invest.* 30; 1530; 1951.
- 124.—*Luetscher, J. A. Jr., and Axelrad, B. J.*—Sodium retaining corticoid in the urine of normal children and adults and of patients with hypoadrenalism or hypopituitarism. *Jour. Clin. Endoc. Med.* 14; 1086; 1954.
- 125.—*Luetscher, J. A. Jr., and Johnson, B. B.*—Chromatographic separation of the Sodium-retaining corticoid from the urine of children with nephrosis compared with observations on normal children. *Jour. Clin. Invest.* 33; 276; 1954.
- 126.—*Luetscher, J. A. Jr., Neher, R. and Wettstein, A.*—Isolation of crystalline aldosterone from the urine of a nephrotic patient. *Experientia.* 10; 456; 1954.
- 127.—*Luetscher, J. A. Jr., and Johnson, B. B.*—Observations on the sodium-retaining corticoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and oedema. *Jour. Clin. Invest.* 33; 1441; 1954.
- 128.—*Luetscher, J. A. Jr., Dowdy, A., Hurvey, J., Neher, R., and Wettstein, A.*—Isolation of crystalline aldosterone from the urine of a child with the nephrotic syndrome. *Jour. Biol. Chem.* 217; 505; 1955.
- 129.—*Luetscher, J. A. Jr.*—Problems of Electrolyte Balance in Nephrotic Syndrome *A. M. A., Arch. Int. Med.* 95; 380; 1955.
- 130.—*Maggi, R., Capurro, J. D., Vecchio, H. y Matera, F. C.*—Tratamiento de la nefrosis con ACTH y Cortisona. *Dia. Med.* 27; 1633; 1955.
- 131.—*McCall, M., Ross, A., Wolman, B., Burns, A., Harpur, E., and Goldbloom, A.*—The Nephrotic syndrome in children treated with ACTH and Cortisone. *Arch. Dis. Childhood.* 27; 309; 1952.
- 132.—*McCrorry, W. W., Rapoport, M., and Fleisher, D. S.*—Estimation of Severity of the Nephrotic syndrome in Childhood, as a guide to therapy and prognosis. *Pediatrics.* 23; 861; 1959.
- 133.—*Meireles, J., e Carvalho, P.*—Un caso de nefrose tratado pela cortisona. *Pediat. e Puericult. (Brasil)* 13; 85; 1954.

- 134.—*Meneghello, J. y Monckeberg, F.*—Nefrosis y ACTH, con referencia especial a las modificaciones humorales observadas en 4 casos. *Revista Chilena Ped.* 26; 1; 1955.
- 135.—*Merrill, A. J., Mitchell, G. J., Jr.*—Continuous ACTH therapy of Nephrotic syndrome in children. *Jour. Clin. Invest.* 32; 589; 1953.
- 136.—*Merrill, A. J., Wilson, J. and Timberlake, L. F.*—Continuous Therapy of Nephrotic Syndrome in Children with Corticotropin Gel. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 94; 925; 1954.
- 137.—*Metcoff, J., Kelsey, W., Rance, R., and Janeway, C. A.*—Effects of ACTH on the Pathologic Physiology and Clinical course of the Nephrotic Syndrome in Children. *Proc. Second Clinical ACTH Conf. The Blakiston Co. Philadelphia.* Editor: Mote, J. R. 148; 1951.
- 138.—*Metcoff, J.*—Editor of 1 to 10 Proceedings of Annual Conferences on the Nephrotic Syndrome. 1951-1959.
- 139.—*Metcoff, J., Rance, C. P., Kelsey, D. W., Nakasone, N., and Janeway, C. A.*—Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) Therapy of the Nephrotic Children. *Pediatrics.* 10; 543; 1952.
- 140.—*Michaelis, L., and Walters, G.*—Increasing hematuria in nephritis during cortisone and ACTH administration. *Arch. Dis. Childhood.* 28; 213; 1953.
- 141.—*Mochtar, I. A., und DeWaal, O. M.*—Behandeling van het nephrotische syndrom met ACTH. *M Schr. Kindergeneesk.* 21; 26; 1953.
- 142.—*Mote, J. R.*—Proceedings of the First Clinical ACTH Conference. The Blakiston Co. 1950.
- 143.—*Mote, J. R.*—Proceedings of the Second ACTH conference. I (Research). II (Therapeutics). The Blakiston Co. 1951.
- 144.—*Pachioli, R., i Cheli, E.*—La Terapia Corticosurrenale Della Nefrosi Lipoidea Nell'Infanzia. *La Clinica Terapeutica.* 12; 3; 1957.
- 145.—*Pasteur Vallery-Radot, Laroche, Cl., Milliez, P., et Lagrue, G.*—Résultats du traitement de la nephrose lipoidique par l'hydrocortisone. *Press. Med.* 64; 381; 1956.
- 146.—*Pasteur Vallery-Radot, Laroche, Cl., Milliez, P., et Lagrue, G.*—Traitement des néphrose lipoidiques par la delta-cortisone. Intérêt des cures hormonales prolongées. *Sem. Hop. Paris.* 32; 3017; 1956.
- 147.—*Pezold, F. A., und Kruger, H. H.*—Beitrag zur Therapie des Nephrose-syndrom mit adrenocorticotropen Hormon. *Arztl. Wschr.* 7; 531; 1952.
- 148.—*Porge, J. E.*—Actual Results of the Treatment of Nephritis and nephrosis with ACTH. *Internat. Med. Dig.* 58; 334; 1951.
- 149.—*Ramón Guerra, A. U.*—ACTH y Cortisona en Clínica de Niños. *Arch. Ped. Urug.* 23; 595; 1952.
- 150.—*Rance, C. P., and Chute, A. L.*—Treatment of the nephrotic syndrome in children. *Canadian Med. Ass. Jour.* 73; 959; 1955.
- 151.—*Rapoport, M., McCrory, W., Barbero, G., Barnett, H. L., Forman, C. W., and McNamara, H.*—Effect of Corticotropin (ACTH) on children with the Nephrotic Syndrome. *J.A.M.A.* 147; 1101; 1951.
- 152.—*Rapoport, M., McCrory, W. W., and Sohn, W.*—Adrenal Steroid Therapy of the Nephrotic Syndrome. An Analysis of Treatment Results in Seventy Children. *Am. Jour. Dis. Child.* 90; 631; 1955.
- 153.—*Regnier, C.*—Etude Histologique et Electronique du Rein Normal et Pathologique de l'Enfant. Prélèvements par Ponction-Biopsie. Toulouse. Thèse. pp. 1-192. Dec. 1959.



TRATAMIENTO DE LA NEFROSIS DEL NIÑO CON ESTEROIDES CORTICALES

- 154.—*Reiman, A. S., Schwartz, W. B.*—The Kidney in Potassium Depletion. *Am. Jour. Med.* 24; 764; 1958.
- 155.—*Riera Zubillaga, A.*—Indicaciones de la corticotropina y la cortisona en el tratamiento del síndrome nefrótico. *Arch. Venezolanas de Puericult. y Ped.* 26; 199; 1954.
- 156.—*Riley, C. M.*—Nephrotic Syndrome. Effect of Adrenocorticotropic Hormone. *Pediatrics.* 7; 457; 1951.
- 157.—*Riley, C. M.*—Corticotropin and Cortisone in Management of the Nephrotic Syndrome in Children. *J.A.M.A.* 150; 1288; 1952.
- 158.—*Riley, C. M.*—The use of Corticotropin, Cortisone and Hydrocortisone in Nephrosis of Childhood. *Annals N. Y. Acad. Sc.* 61; 430; 1955.
- 159.—*Riley, C. M., and Davis, R. A.*—Avaluation of Adrenocortical Active Hormone Therapy in Childhood Nephrosis. *Am. Jour. Dis. Child.* 90; 534; 1955.
- 160.—*Riley, C. M., Davis, R. A., Fertig, J. W., and Berger, A. P.*—Nephrosis in Childhood. Statistical Evaluation of the Effect of Adrenocortical Active Therapy. *Jour. Chronic. Dis.* 3; 640; 1956.
- 161.—*Riley, C. M., Scaglione, P. R.*—Current Management of Nephrosis. Statistical Evaluation and Proposed Approach to Therapy. *Pediatrics.* 23; 561; 1959.
- 162.—*Rosenblum, A. H., Lander, H. B., and Fisher, R. M.*—Measles in the Nephrotic Syndrome. *Jour. Ped.* 35; 574; 1949.
- 163.—*Rupp, W., Sivoboda, W., und Zaecymüller.*—Die ACTH-Therapie des Nephrosesyndrome unter Berücksichtigung der Nachuntersuchungsergebnisse. *Helvet. Paediat. Acta.* 9; 482; 1954.
- 164.—*Sáczek, R., Beyer, P., Meidinger, J., et Kurtzmann, G.*—A propos du traitement du syndrome néphrotique par l'ACTH. *Arch. Franc. Ped.* 10; 778; 1953.
- 165.—*Salmann, K.*—Erfahrungen mit der Behandlung des nephrotischen Syndroms mit ACTH. *Arch. Kinderh.* 152; 66; 1955.
- 166.—*Schwarz, H., Kohn, J. L., and Weiner, S. B.*—The prognosis of the nephritis and nephrosis. *N. Y. State Jour. Med.* 40; 409; 1940.
- 167.—*Schwarz, H., Kohn, J. L., and Weiner, S. B.*—Lipoid nephrosis. Observations over a period of 20 years. *Am. Jour. Dis. Child.* 65; 355; 1956.
- 168.—*Selye, H.*—Interactions between the adrenocorticotropic hormone (ACTH) and the Somatotropic Hormone (S.T.H.) in Respect to Their Effects upon the Kidney and the Cardiovascular Apparatus. *Proceed. Second Clinical ACTH Conference. Vol. I (Research),* 95; 1951. Mote, J. R., Editor. The Blakiston Co.
- 169.—*Selye, H.*—Stress. *Acta Inc. Med. Publishers.* Montreal, 1950. Kidney, pp. 603-641.
- 170.—*Simpson, S. A., Tait, J. F., Wettstein, A., Neher, R., Reichstein, V. E. J.*—Isolierung eines neuen kristallisierten Hormons aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. *Experientia.* 9; 33; 1953.
- 171.—*Smith, H. W.*—The Kidney. Structure and function in health and disease. *Oxford Univ. Press.* N. Y. 1951.
- 172.—*Soshea, J. W., and Farnsworth, E. B.*—Serum lipid analysis in the nephrotic syndrome under ACTH administration. *Jour. Lab. Clin. Med.* 38; 414; 1951.

- 173.—*Spector, S., and Matthews, L. W.*—Effect of pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in Children with Nephrosis. *Am. Jour. Dis. Child.* 80; 886; 1950.
- 174.—*Spies, T. D., Stone, R. E., García López, G., Díaz Tellechea, C. M., López Toca, R., and Reboledo, A.*—Prednisone and prednisolone as therapeutic agents. Progress report on their integration into General Medical Practice. *J.A.M.A.* 159; 645; 1955.
- 175.—*Stickler, G. B., Kenzie, B. F., Wakim, K. G., and Burke, E. C.*—The effect of plasma transfusion and treatment with corticotropin on the electrophoretic patterns in serum and urine of children with the nephrotic syndrome. *Jour. Lab. Clin. Med.* 47; 392; 1956.
- 176.—*Stormont, J. A., Crabbé, J., Fast, B., Wolfe, S. J., and Davidson, C. S.* The effect of Prednisone and Amphenone on Fluids and Electrolyte Balance and on Aldosterone Excretion of Patients with Cirrhosis and Ascites. *Jour. Lab. & Clin. Med.* 53; 396; 1959.
- 177.—*Summerskill, W. H. J., and Crabbé, J.*—Effects of Amphenone Therapy on Urinary Excretion of Aldosterone and Sodium in Hepatic Cirrhosis with Ascitis. *Lancet.* 2; 1091; 1957.
- 178.—*Tangheroni, W., e Bottone, E.*—La nefrosi lipoidea ed il suo trattamento con ormone corticotropo (ACTH). *Riv. Clin. Pediat.* 50; 145; 1952.
- 179.—*Tasca, A.*—Imponente sindrome nefrosica trattata con cortisone. *Omnia Therap.* 7; 13; 1955.
- 180.—*Taylor, R. D.*—Nephrotic syndrome; treatment with ACTH and nitrogen mustard. *Med. Clin. North Am.* 39; 995; 1955.
- 181.—*Thorn, G. W., Merrill, J. P., Smith, S., Roche, M., and Frauley, T. F.* Clinical Studies with ACTH and cortisone in renal disease. *Arch. Int. Med.* 86; 319; 1950.
- 182.—*Tudvad, F.*—Treatment of nephrosis with ACTH and cortisone. *Acta Paediat.* 45; 461; 1956.
- 183.—*Vernier, R. L.*—Kidney Biopsy in the Study of Renal Disease. *Med. Clin. North Am.* 7; 353; 1960.
- 184.—*Weber, J.*—ACTH and Cortison in der Behandlung doppelseitiger Nierenkrankungen. *Nephritis-Nephrose.* *Dtsch. med. Wschr.* 78; 1237; 1953.
- 185.—*Wedgwood, R. J., Van Zandt Hawn, C., and Janeway, C. A.*—The mechanism of action of ACTH in experimental nephritis due to foreign protein. *Proceed. Second Clinical ACTH Conference. Vol. I (Research).* 108. Mote, J. R., Editor. The Blakiston Co. 1951.
- 186.—*Wiesener, H.*—The treatment of Nephrotic syndrome in children. *M Schr. Kinderh.* 103; 379; 1955.
- 187.—*Wilson, S. G. F., Heymann, W.*—Acute glomerular nephritis with the nephrotic syndrome. *Pediatrics.* 23; 874; 1959.
- 188.—*Wardener, De, H. E.*—Polyuria. *Jour. Chron. Disease.* 11; 199; 1960.
- 189.—*Weit, L. G., Hollander, W., Blythe, W. B.*—The consequences of Potassium Depletion. *Jour. Chron. Disease.* 11; 213; 1960.