

Las enzimurias en pediatría. Significado de la leucinoaminopeptidasa

José Figueras Aloy

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

FACULTAD DE MEDICINA DE BARCELONA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

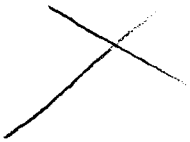
Director: Prof. M. Cruz Hernández

"APORTACION AL ESTUDIO DE LAS
ENZIMURIAS EN PEDIATRIA. SIGNI-
FICADO DE LA LEUCINAMINOPEPTIDASA".

José Figueras Aloy

Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía .

Barcelona, 1.976



VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LECTURA DE LA TESIS

TITULADA Las enzimas en Pediatría Significado
de la leucinaminopeptidasa.

DE LA QUE ES AUTOR DON Jose Figueras
Aloy.

OBTUVO POR ^{unanimidad} ~~mayoría~~ LA CALIFICACION DE Sobresaliente
"cum laude"

Barcelona 20 de Diciembre de 1976.

EL PRESIDENTE

EL VOCAL
Prof. Barceló

EL VOCAL
Prof. Cruz

EL VOCAL
Prof. Giralt

EL VOCAL SCTO.



PROFESOR MANUEL CRUZ HERNANDEZ, CATEDRATICO
Y DIRECTOR DE LA ESCUELA PROFESIONAL DE
PEDIATRIA Y PUERICULTURA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE BARCELONA,

CERTIFICO: Que D. José Figueras Aloy
ha trabajado bajo mi dirección en esta Clí
nica Universitaria de Pediatría y ha estu
diado personalmente el material de su tesis
doctoral titulada "Aportación al estudio
de las enzimurias en Pediatría. Significado
de la Leucinoaminopeptidasa" , que ha ter
minado con todo aprovechamiento, habiendo
el que suscribe revisado la presente tesis
y estando conforme con su presentación para
ser juzgada.

Barcelona, 1 de octubre de 1.976

Prof. M. Cruz Hernández

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. M. Cruz Hernández, de quién he recibido continua enseñanza y cuyo estímulo y ayuda han hecho posible la realización de este trabajo.

A todos los componentes del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de Barcelona que de una u otra forma han contribuido a su realización, de forma especial al Prof. J.A.Molina Font, de quien he recibido valiosos consejos, y al Dr. C. Pérez-Prado Carrascosa por su colaboración en el estudio de los pacientes nefrourológicos.

A los Dres. A. Ballesta Gimeno y R. Company Sala por sus orientaciones en las técnicas aplicadas.

Al Dr. L. Revert Torrellas por su ayuda prestada en la interpretación del material histológico.

A la Srta. M. Sasot Bach por su colaboración en la puesta en marcha y realización de la técnica.

A la Srta. L. Fando Madico por su colaboración en la preparación y envío de las muestras.

A las A.T.S. y Auxiliares del Departamento de Pediatría por su ayuda prestada en la recogida de muestras.

A la Srta. Ana Ma Carceller García por la transcripción del texto.

Septiembre, 1.976

A mis padres, como expresión de
mi profundo agradecimiento.

SUMARIO

T O M O I

	pág.
I.- <u>INTRODUCCION.-</u>	1
II.- <u>JUSTIFICACION Y PROPOSITO.-</u>	5
2.1.- <u>Justificación.</u>	6
2.2.- <u>Propósito.</u>	7
III.- <u>MATERIAL Y METODO.-</u>	9
3.1.- <u>Material.</u>	10
3.1.1.- Generalidades.	10
3.1.2.- Casuística.	10
-grupo de niños sanos	11
-grupo de enfermos no nefrourológicos	11
-grupo de enfermos nefrourológicos	11
3.2.- <u>Método.</u>	16
3.2.1.- Fundamento del test.	16
3.2.2.- Reactivos y utillaje.	16
3.2.3.- Preparación de la muestra.	17
-recogida de la orina	17
-filtración de la orina	17
-diálisis de la orina	17
3.2.4.- Técnica.	18
3.2.5.- Unidades.	21

IV.- RESULTADOS.-

22

4.1.- Parámetros estadísticos.

23

4.2.- Comprobación del método.

28

4.2.1.- Fiabilidad de la técnica.

28

4.2.2.- Conveniencia de la diálisis previa.

29

4.3.- Resultados y parámetros estadísticos en los niños sanos.

30

4.3.1.- Grupo I. (De 1 mes a 2 años)

30

4.3.2.- Grupo II. (De más de 2 años a 5 años)

30

4.3.3.- Grupo III. (De más de 5 años a 12 años)

30

-Valores en mU/ml

33

-Valores en mU/min/1,73 m²

33

4.3.4.- Conjunto normal ("cociente").

33

4.3.5.- Resumen de los resultados en niños

normales.

35

4.4.- Resultados y parámetros estadísticos en los enfermos no nefrourológicos.

38

4.4.1.- Grupo I. (enf. infecciosas).

38

4.4.2.- Grupo II. (enf. tumorales).

45

4.4.3.- Grupo III. (enf. alérgicas).

47

4.4.4.- Grupo IV. (enf. endocrinometabólicas).

50

4.4.5.- Grupo V. (enf. con destrucción tisular).

52

4.4.6.- Grupo VI. (miscelánea).

55

4.4.7.- Resumen de los resultados en afecciones diversas (no nefrourológicas).

58

4.5.- Resultados y parámetros estadísticos en los enfermos nefrourológicos.

60

4.5.1.- Enfermos en brote agudo.

60

4.5.1.1.- Malformaciones del aparato urinario 60

4.5.1.2.- Infecciones urinarias	63
-pielonefritis agudas	63
-cistitis	69
-bacteriurias	72
4.5.1.3.- Tumores renales	74
-tumor de Wilms	74
4.5.1.4.- Esclerosis renal	74
-pielonefritis crónica	74
4.5.1.5.- Nefropatías con base inmunológica	76
-glomerulonefritis aguda	76
-glomerulonefritis focal	77
-síndrome nefrótico primario	79
-síndrome nefrótico secundario	81
4.5.1.6.- Tubulopatías agudas	85
-insuficiencia renal aguda	85
-hidronefrosis aguda	87
4.5.1.7.- Yatrogenia	89
-pielografía	89
-cistografía	89
-gammagrafía renal	89
-cistoscopia	89
-intervenciones quirúrgicas	93
-tratamiento con Gentamicina o Kanamicina	99
4.5.1.8.- Miscelánea	102
-traumatismo renal	102
-litiasis renoureteral	102
-tubulopatías metabólicas	103
-hematuria recidivante	104

4.5.2.- Enfermos controles	105
4.5.2.1.- Infecciones urinarias	105
-pielonefritis agudas	105
-cistitis	106
4.5.2.2.- Esclerosis renal	107
-pielonefritis crónicas	107
4.5.2.3.- Nefropatías con base inmunológica	108
-glomerulonefritis aguda	108
-glomerulonefritis focal y segmentaria	108
-síndrome nefrótico primario	108
-síndrome nefrótico secundario	109
4.5.2.4.- Miscelánea	109
-traumatismo renal	109
-litiasis renoureteral	109
4.5.2.5.- Estudio global	110
4.5.3.- Correlaciones entre la LAP-O y otros parámetros	113
4.5.3.1.- Correlación entre la LAP-O y la LAP-S	113
4.5.3.2.- Correlación entre la LAP-O y la hematuria	113
4.5.3.3.- Correlación entre la LAP-O y la proteinuria	116
-proteinuria no nefrótica	116
-proteinuria nefrótica	116
-cualquier tipo de proteinuria	121
-selectividad de la proteinuria	125

	pág.
V.- <u>DISCUSION.-</u>	128
5.1.- <u>Enzimas urinarias.</u>	129
5.1.1.- Aportaciones previas.	129
5.1.2.- Tipos de enzimas urinarias.	131
5.1.3.- Origen de las enzimas urinarias.	131
-en condiciones normales	131
-en condiciones patológicas	133
5.1.4.- Utilidad.	136
5.1.5.- Inhibidores y activadores de las enzimas urinarias.	139
5.1.6.- Isoenzimas urinarias.	139
5.1.7.- Enzimuria experimental.	140
5.1.8.- Enzimas urinarias en patología infantil.	141
5.1.9.- Unidades y valoración cuantitativa de la excreción.	142
5.2.- <u>La leucinoaminopeptidasa urinaria.</u>	144
5.2.1.- Introducción al estudio de las peptidasas.	144
5.2.2.- La leucinoaminopeptidasa.	145
5.2.2.1.- Concepto	145
5.2.2.2.- Sinonimia e Historia	147
5.2.2.3.- Ubicación (LAP tisular)	148
5.2.2.4.- Características físico-químicas	151
5.2.2.5.- Reacción catalizada	152
5.2.2.6.- LAP sérica	153
5.2.2.7.- Técnicas de determinación	156
5.2.3.- Diagnóstico del aumento de LAP-O.	156
5.2.3.1.- Valores normales y variaciones fisiológicas	157
5.2.3.2.- Concepto del aumento de LAP-O	159

	pág.
5.3.- <u>Consideraciones sobre el método.</u>	160
5.3.1.- Adaptación personal de la técnica.	160
5.3.1.1.- Recogida de la muestra.	160
5.3.1.2.- Preparación de la muestra.	161
-filtrado	161
-centrifugado	161
-diálisis	161
5.3.1.3.- Técnica.	162
5.3.1.4.- Unidades utilizadas.	163
5.3.2.- Fiabilidad de la técnica.	164
5.3.3.- Conveniencia de la diálisis previa.	165
5.3.4.- Estudio estadístico.	165
5.4.- <u>Discusión de los Resultados.</u>	166
5.4.1.- Resultados en los niños sanos.	166
5.4.2.- Resultados en los enfermos no nefrourológicos.	167
5.4.3.- Resultados en los enfermos nefrourológicos.	170
5.4.3.1.- Valor diagnóstico	170
5.4.3.2.- Valor diagnóstico diferencial	175
5.4.3.3.- Valor pronóstico	177
5.4.3.4.- Correlaciones con otros parámetros	178
-correlación con la LAP sérica	178
-correlación con la hematuria	178
-correlación con la proteinuria	178
-correlación con la bacteriuria	179
5.4.4.- Resultados en patología pediátrica	180

VI.- RESUMEN Y CONCLUSIONES.-

182

VII.- BIBLIOGRAFIA.-

193

T O M O I I

Resumen de las Historias Clínicas y gráficas evolutivas

<u>de la LAP-0 en los enfermos nefrourológicos.</u>	204
-Protocolos diagnósticos.	205
-Relación de historias clínicas con sus respec- tivas gráficas.	211

0

0

0

TOMO I

I.- INTRODUCCION.

Las enzimas son sustancias proteicas cuya función biológica es la de catalizar las reacciones químicas que tienen lugar en los seres vivos; se entiende por catalizador todo agente físico o químico capaz de acelerar una determinada reacción química.

Las principales características de la catálisis enzimática son las siguientes:

- el catalizador es eficaz en muy pequeña cantidad y transforma gran cantidad de sustrato
- el catalizador no se modifica químicamente durante la reacción.
- el catalizador aumenta solamente la velocidad de reacción pero no modifica su extensión.
- el catalizador no puede iniciar una reacción, y sólo la activa
- las enzimas, a diferencia de otros catalizadores inorgánicos, actúan sólo sobre un sustrato (o isómero) determinado ("especificidad de sustrato") y además sólo catalizan una de las muchas reacciones que puede sufrir el sustrato ("especificidad de acción o función").
- los catalizadores pueden ser activados o inhibidos por sustancias orgánicas e inorgánicas.

Las isoenzimas son enzimas que tienen la misma acción pero diferentes propiedades físico-químicas (actividad electroforética, adsorción en la celulosa, labilidad térmica, composición en aminoácidos y diversa facilidad de inhibición según sea la concentración de los productos de la reacción).

La clasificación actual de las enzimas se remonta a 1.961, abreviándose cada una de ellas por cuatro números: el de la clase principal, el de la subclase, el de la sub-subclase y el que identifica definitivamente a la enzima. Las seis clases que se consideran son:

- 1.- Oxido-reductasa

- 2.- Tranferasas
- 3.- Hidrolasas
- 4.- Liasas
- 5.- Isomerasas
- 6.- Ligasas o Sintetasas.

La ubicación de las enzimas es muy variada, pero las localizaciones que más interesan en la clínica práctica son la sérica y la urinaria. El uso de determinaciones enzimáticas como métodos de rutina ha mejorado sobremanera las posibilidades diagnósticas en la medicina clínica.

Las enzimas urinarias han sido objeto de muchos estudios. Los hitos más importantes en su evolución histórica han comprendido: (a) estudio de la enzimuria en relación con la actividad fermentativa sérica, (b) estudio de la enzimuria en la patología experimental, (c) estudio de la enzimuria en la patología extrarrenal, (d) estudio de la enzimuria en la patología referida específicamente al tracto urogenital y (e) estudio de las isoenzimas urinarias.

Las investigaciones referentes a enzimas urinarias en patología infantil son muy escasas. Todavía lo son más las referidas a la Leucinaminopeptidasa urinaria (LAP - Orina).

Esta enzima pertenece al grupo de las aminopeptidasas y realiza la hidrólisis del aminoácido N-terminal de los L-leucil-péptidos, liberando L-leucina y el correspondiente péptido. En la Clasificación Internacional de Enzimas corresponde al número 3.4.1.1.

La LAP se encuentra ampliamente distribuída por casi todos los tejidos y líquidos corporales, siendo su localización citoplásmática en el 100%, bien microsomial o en el resto de estructuras (9). El parénquima renal y sobretodo las células en cepillo de los túbulos proximales son especialmente ricos en esta enzima (6,35).

La LAP no es una enzima sino una "actividad enzimática" realizada por un conjunto de aminopeptidasas (30,35). La "LAP-citoplásmática (no microsomial)" hidroliza específicamente la leucinamida y es la "verdadera LAP", mientras que

la "LAP-microsomial" rompe la leucina-beta-naftilamida, leucina-p-nitroanilida y otros aminoácidos (40). La LAP considerada en este trabajo es la "LAP-microsomial".

II.- JUSTIFICACION Y PROPOSITO

2.1.- JUSTIFICACION.

Las investigaciones de actividades enzimáticas en la orina de los niños han sido escasas hasta el momento presente. Además, en ocasiones han adolecido de algunos defectos metodológicos (1):

-se han realizado sobre la base de un número relativamente escasos de pacientes

-los criterios diagnósticos empleados no siempre se han aclarado en forma adecuada

-no siempre se han especificado los efectos de la cateterización urinaria, maniobras instrumentales, e infección urinaria sobre los niveles de la actividad enzimática

-los métodos utilizados a menudo han carecido de precisión (una determinación exacta requiere óptimas concentraciones de sustrato, coenzima y pH, y debe hacerse a una temperatura constante; es necesario medir los productos de la reacción en forma específica y debe emplearse un rango normal estadísticamente definido; su aplicación diagnóstica debe estar validada por una confrontación con entidades nosológicas determinadas y perfectamente documentadas)

-los inhibidores de la actividad enzimática no han sido siempre dializados.

APPEL y cols. (2) efectuaron en 1.973 determinaciones de la actividad enzimática urinaria (LDH, Fosfatasas Alcalinas y LAP) en 64 niños. En las últimas líneas de su trabajo invitan a:

-investigar la LAP durante el curso evolutivo de enfermedades inflamatorias en general y leucosis, y en particular de nefropatías e infecciones urinarias ascendentes

-determinar rutinariamente la LAP-urinaria ya al ingreso en el Hospital, como componente del análisis de orina habitual en los niños.

2.2- PROPOSITO.

En este trabajo se pretende estudiar la actividad LAP-urinaría en la patología nefrourológica infantil más corriente, pero cumpliendo todos los requisitos actualmente admitidos en las determinaciones enzimáticas y evitando los errores ya comentados. Para conseguirlo es preciso:

- trabajar sobre un número relativamente alto de pacientes
- aclarar adecuadamente los criterios diagnósticos
- especificar los efectos que las maniobras instrumentales pueden tener sobre la actividad enzimática urinaria
- usar métodos con precisión demostrada y específicos para la enzima
- emplear un rango de normalidad estadísticamente definido:
- confrontar los datos obtenidos con entidades nosológicas determinadas y perfectamente documentadas
- dializar previamente la orina para arrastrar los inhibidores
- investigar la LAP durante el curso evolutivo de enfermedades nefrourológicas y no nefrourológicas.

La investigación se ha efectuado cumpliendo en todo momento estos requisitos. Los objetivos perseguidos han sido:

1.- Determinar los valores normales de la LAP-0 ($\bar{X} \pm 2s$) en los niños sanos de edades comprendidas entre 1 mes y 12 años. Para ello se dividirán en tres grupos de edad creciente y se estudiará la posible diferencia "muy significativa" (p menor de 0,01) entre los sexos. Se unificarán los valores obtenidos calculando los parámetros estadísticos del "grupo normal", que se usará como punto de referencia para determinar las posibles diferencias significativas con los grupos patológicos.

2.- Determinar las variaciones de LAP-0 en las enfermedades no nefrourológicas, valorando el aumento de actividad enzimática en la fase aguda de la misma.

3.- Determinar las variaciones de LAP-O en las enfermedades nefrourológicas, estudiando su aumento y la evolución de las cifras a lo largo de la enfermedad. Se discutirá su valor diagnóstico, valor diagnóstico diferencial, valor pronóstico y posibles correlaciones con la LAP-sérica, proteinuria (cantidad y selectividad) y hematuria.

III.- MATERIAL Y METODO.

3.1.- MATERIAL.

3.1.1.- Generalidades.

Se han estudiado 455 niños de ambos sexos y edades comprendidas entre 1 mes y 12 años.

Estos niños procedían de la Consulta Ambulatoria o de las Salas de Hospitalización del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

En ellos se han considerado 540 casos diferentes, entre normales y patológicos, y se han obtenido 1.205 determinaciones válidas de la actividad LAP-urinaria, en un total de 1.286 verificadas.

3.1.2.- Casuística.

Estos 455 niños se han distribuido en tres grandes grupos (Ver Cuadro 1)

CUADRO 1.-		<u>RESUMEN DE LA CASUISTICA</u>	
GRUPO		Nº NIÑOS	Nº CASOS CONSIDERADOS
Niños Sanos		128	128
Niños enfermos no nefrourológicos		192	192
Niños enfermos nefrourológicos	agudos	135	167
	controles		53
TOTAL		455	540

1.- Grupo de niños sanos.- Se han considerado como tales los niños aparentemente sanos que no habían presentado fiebre ni patología alguna en los últimos cinco días y con un Labstix urinario (proteínas, glucosa, cetona, pH, sangre) normal.

En este grupo se han estudiado 128 niños distribuidos en tres subgrupos según la edad y sexo (Ver el Cuadro 2).

CUADRO 2.-		<u>NIÑOS SANOS ESTUDIADOS</u>		
SUBGRUPO	EDAD	Nº NIÑOS	Nº VARONES	Nº HEMBRAS
I	de 1 mes a 2 años	45	37	8
II	de más de 2 años a 5a.	45	30	15
III	de más de 5 años a 12 a.	38	19	19
TOTAL		128	86	42

2.- Grupo de enfermos no nefrourológicos.- Se han considerado como tales los niños afectos de patología no relacionada con el riñón ni el árbol urinario, y con un Labstix que mostrara ausencia de hematuria y de proteinuria superior a una cruz (0,3 gr %).

En este grupo se han estudiado 192 niños sin tener en cuenta su sexo, distribuidos en seis grandes subgrupos según su proceso primario genérico y en 35 sub-subgrupos según su enfermedad de base (Ver el Cuadro 3).

3.- Grupo de enfermos nefrourológicos.- Se han considerado como tales los niños afectos de patología directamente relacionada con el riñón y/o el árbol urinario.

En este grupo se han estudiado 220 casos patológicos correspondientes a 135 niños afectos de diferentes procesos, sin tener en cuenta su sexo, y distribuidos en dos grandes subgrupos:

CUADRO 3.- NIÑOS ENFERMOS NO NEFROUROLOGICOS

SUBGRUPO	PROCESO GENÉRICO	SUB- SUBGRUPO	ENFERMEDAD DE BASE	Nº NIÑOS	TOTAL PARCIAL
I	Enf. in- fecciosas	1	Sepsis	12	101
		2	Bronconeumonía	31	
		3	Neumonía	20	
		4	Peritonitis	4	
		5	Enteritis	10	
		6	Hepatitis	7	
		7	Meningitis	3	
		8	Encefalitis	2	
		9	Tuberculosis	4	
		10	Tos ferina	2	
		11	Toxoplasmosis	1	
		12	Estomatitis herpética	1	
		13	Sarampión	2	
		14	Osteomielitis	1	
		15	Parotiditis	1	
II	Enf. tu- morales	1	Tumores Oseos (irra- diados)	6	14
		2	Leucosis aguda	5	
		3	Leucosis en remisión	2	
		4	Neuroblastoma	1	
III	Enf. alér- gicas (o por meca- nismo afín)	1	Asma bronquial	8	16
		2	Sdr. Schonlein-Henoch	5	
		3	Celiaquía	2	
		4	Corea Sydenham	1	
IV	Enf. en- docrino- metabóli- cas	1	Diabetes Mellitus	3	13
		2	Obesidad	1	
		3	Pubertad precoz	1	
		4	Deshidratación	8	
V	Enf. con destruc- ción tisu- lar	1	Politraumatismo	5	25
		2	Post-operados	20	

(sigue)

CUADRO 3'.-		<u>NIÑOS ENFERMOS NO NEFROUROLOGICOS</u>			
SUBGRUPO	PROCESO GENERICO	SUB- SUBGRUPO	ENFERMEDAD DE BASE	N.º NIÑOS	TOTAL PARCIAL
VI	Miscelánea	1	Intoxicación barbitú- rica	7	23
		2	Convulsiones	10	
		3	Invaginación intes- tinal	1	
		4	Dolor abdominal psicó- geno	2	
		5	Cardiopatías	2	
		6	Enf. Von Recklinghau- sen	1	
TOTAL				192	

1/ Enfermos en brote agudo.- Se consideran como tales los niños que presentan un proceso nefrourológico en evolución. En este subgrupo se han estudiado 167 casos patológicos (Ver el Cuadro 4).

2/ Enfermos controles.- Se consideran como tales los niños que han presentado un proceso nefrourológico y se encuentran en completa remisión clínica y analítica desde, como mínimo, un mes antes. En este subgrupo se han estudiado 53 casos controles (Ver el Cuadro 5).

CUADRO 4.- ENFERMOS NEFROUROLOGICOS EN FASE AGUDA

ENFERMEDAD GENERICA	ENFERMEDAD DE BASE	Nº CASOS	Nº del CASO	TOTAL PARCIAL
Malformaciones del aparato urinario	Agenesia renal unilateral	1	1	15
	Duplicidad pieloureteral	1	2	
	Enf. del cuello de vejiga	1	3	
	Extrofia vesical	1	4	
	Reflujo vesicoureteral (sin infección)	11	5 a 15	
Infecciones urinarias (y afines)	Pielonefritis aguda	34	16 a 49	64
	Cistitis (Cistopielitis)	16	50 a 65	
	Bacteriuria	14	66 a 79	
Tumores renales	Tumor de Wilms	1	80	1
Esclerosis renal	Pielonefritis crónica	13	81 a 85 6,8,9, 11,12, 13,14,15	13
Nefropatías con base inmunológica	Glomerulonefritis aguda	2	86,87	25
	Glomerulonefritis focal y segmentaria	8	88 a 95	
	Sind. nefrótico idiopático	10	96 a 105	
	Sind. nefrótico secundario	5	106 a 110	
Tubulopatías agudas	Insuficiencia renal aguda	7	111 a 117	21
	Hidronefrosis aguda	14	118 a 127 7,9,15,32	
Yatrogenia	Pielografías	en 42	128 a 142	15
	Cistografías	en 35		
	Gammagrafías renales	en 2		
	Cistoscopias	en 4		
	Intervenciones quirúrgicas	en 39		
	Trat. con Gentamicina o Kanamicina	en 30		
Miscelánea	Traumatismo renal	4	143 a 146	13
	Litiasis renoureteral	4	147, 148 85, 119	
	Tubulopatías metabólicas	4	149 a 152	
	Hematuria recidivante	1	153	
TOTAL				167

CUADRO 5.- ENFERMOS NEFROUROLOGICOS CONTROLES				
ENFERMEDAD GENERICA	ENFERMEDAD DE BASE	Nº CASOS	Nº del CASO	TOTAL PARCIAL
Infecciones urinarias	Pielonefritis aguda	13	154 a 166	25
	Cistitis	12	167 a 178	
Esclerosis renal	Pielonefritis crónica	9	179 a 187	9
Nefropatías con base inmunológica	Glomerulonefritis aguda	4	188 a 191	17
	Glomerulonefritis focal y segmentaria	1	192	
	Sind. nefrótico idiopático	11	193 a 203	
	Sind. nefrótico secundario	1	204	
Miscelánea	Traumatismo renal	1	205	2
	Litiasis renoureteral (por cis- tinuria)	1	206	
TOTAL				53

3.2.- METODO.

3.2.1.- Fundamento del Test.

Se ha usado el método de JOSCH (27), en el cual bajo la acción de la LAP el péptido sintético leucil-p-nitranilida se transforma en p-nitranilina de color amarillo (Ver Figura 1).

La intensidad de color amarillo producido, medida a 405 nm es proporcional a la cantidad de enzima presente en la muestra.

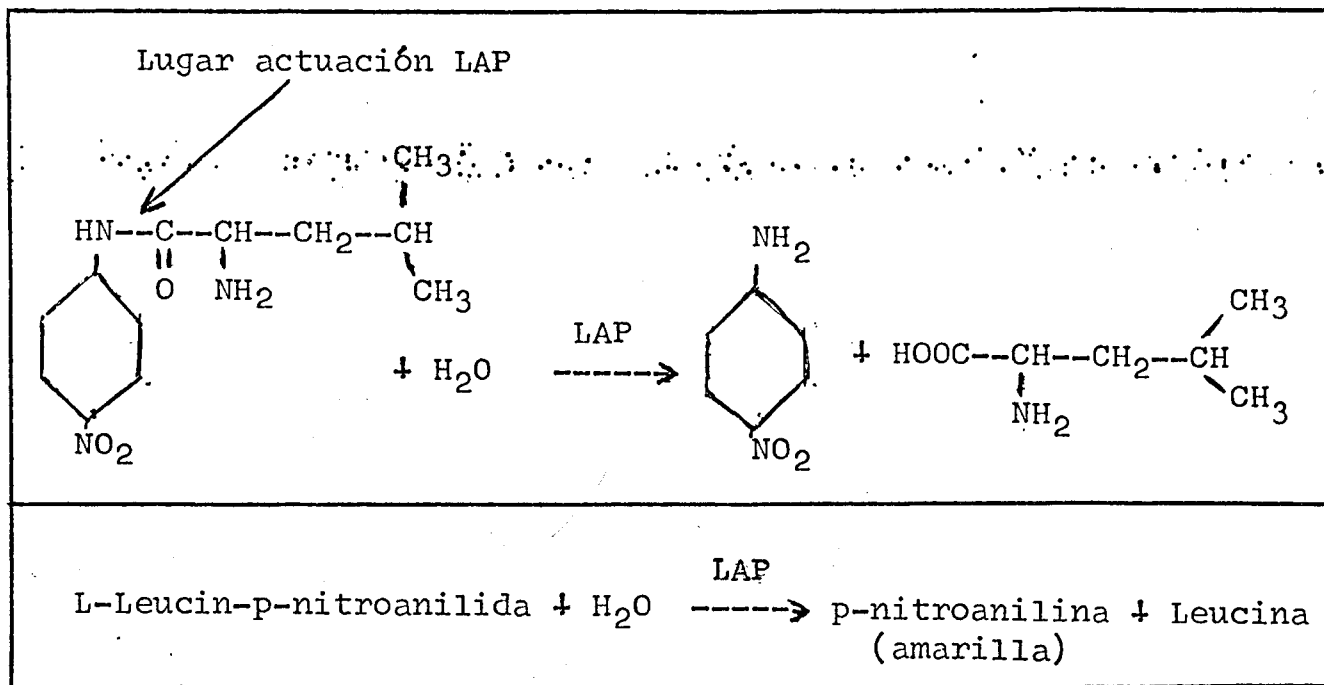


Figura N.º 1

Fundamento del test.

3.2.2.- Reactivos y Utillaje.

Para efectuar esta técnica se precisan: (Ver Figura 2):

- solución de leucina-p-nitranilida a 0,8 mM (LAP-MONOTEST^R, de Boehringer Mannheim, frasco 4)
- tampón de fosfatos (pH igual a 7,2) a 0,1 M (frasco 2 del anterior reactivo)
- espectrofotómetro EPPENDORF con longitud de onda de 405 nm (400-420 nm) y cubeta de vidrio con 1 cm. de paso de luz
- calentador con temperatura constante de 25º C
- tubos de diálisis VISKING
- papel de filtro corriente.

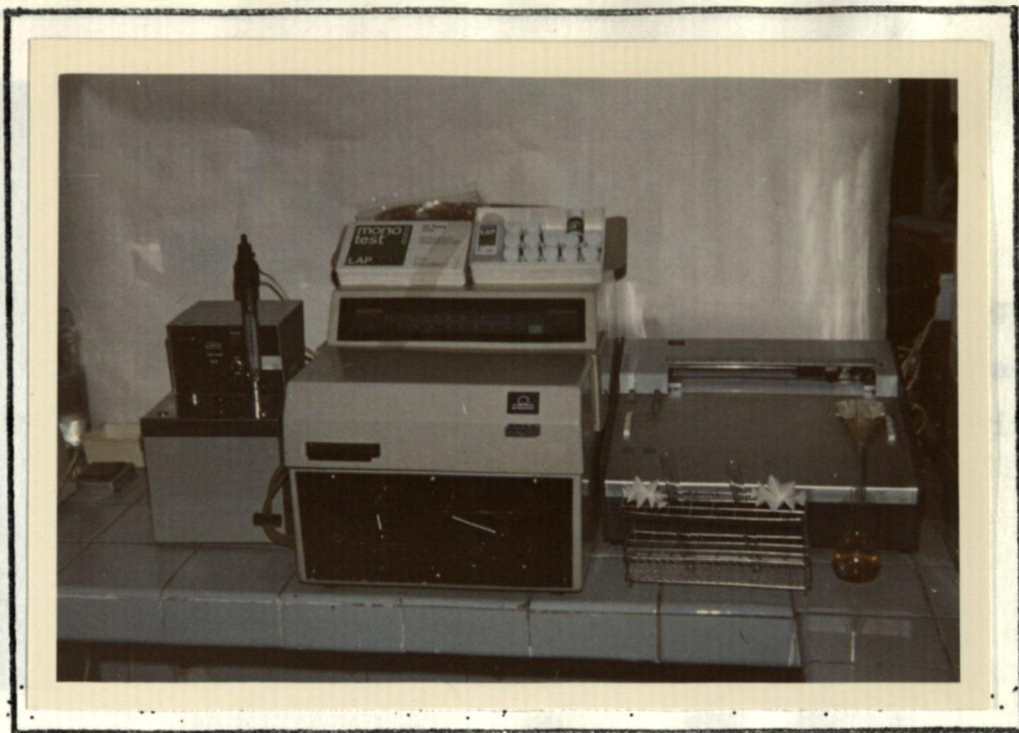


Figura 2.- Utillaje empleado.

3.2.3.- Preparación de la muestra.

1/ Recogida de la orina.

La recolección de orina ha durado entre 8 y 24 h., incluyendo el periodo nocturno. Se ha efectuado con bolsas adheridas o por recogida de las micciones sucesivas. No se ha determinado el volumen exacto en los niños más pequeños pues para ello habría sido preciso sondarles, con lo que, aparte del potencial peligro de infección, podrían alterarse los resultados por manipulación de las vías urinarias.

No se le ha añadido ningún tipo de preservativo especial, y la orina se ha guardado a la temperatura ambiente.

2/ Filtración de la orina.

En el mismo día de su recogida (orina reciente), las muestras han sido filtradas con papel de filtro corriente; en ningún momento se las ha centrifugado (Ver figura 3).

3/ Diálisis de la orina.

Una vez filtrada, se ha dializado un volumen de 20 ml. por medio de tubos VISKING, frente a agua fluyendo del grifo durante 2 h. (Ver figura 4).



Figura 3.- Filtración de la orina.



Figura 4.- Diálisis de la orina.

3.2.4.- Técnica.

En uno de los "frascos 1" (que lleva la leucina-p-nitranilida) se pipetea 3,0 ml. de la "solución 2" a 25° C (que lleva el tampón de fosfatos) y 0,2 ml. de la orina ya dializada. Se mezclan y se vierte la solución en la cubeta de vi-

drio con un cm. de paso de luz, colocándola en el espectrofotómetro EPPENDORF a una longitud de onda de 405 nm (400-420 nm); después de un minuto se lee la extinción (E_1) y se dispara simultáneamente el cronómetro; a los tres minutos se repite la lectura (E_2). (Ver figura 5).

La diferencia de extinción por minuto será $\frac{\Delta E}{3 \text{ min.}}$ igual a $\frac{E_2 - E_1}{3}$, y su equivalencia con los valores de actividad

LAP en mU/ml puede obtenerse multiplicando este valor por 1.616 o aplicando el Cuadro 6.

Con diferencias de extinción superiores a 0,080/min. (405 nm) se mezclan 0,1 ml. de orina con 0,4 ml. de solución salina fisiológica y se repite la determinación con 0,2 ml. de esta solución. El resultado final será el obtenido en este cálculo multiplicado por cinco.

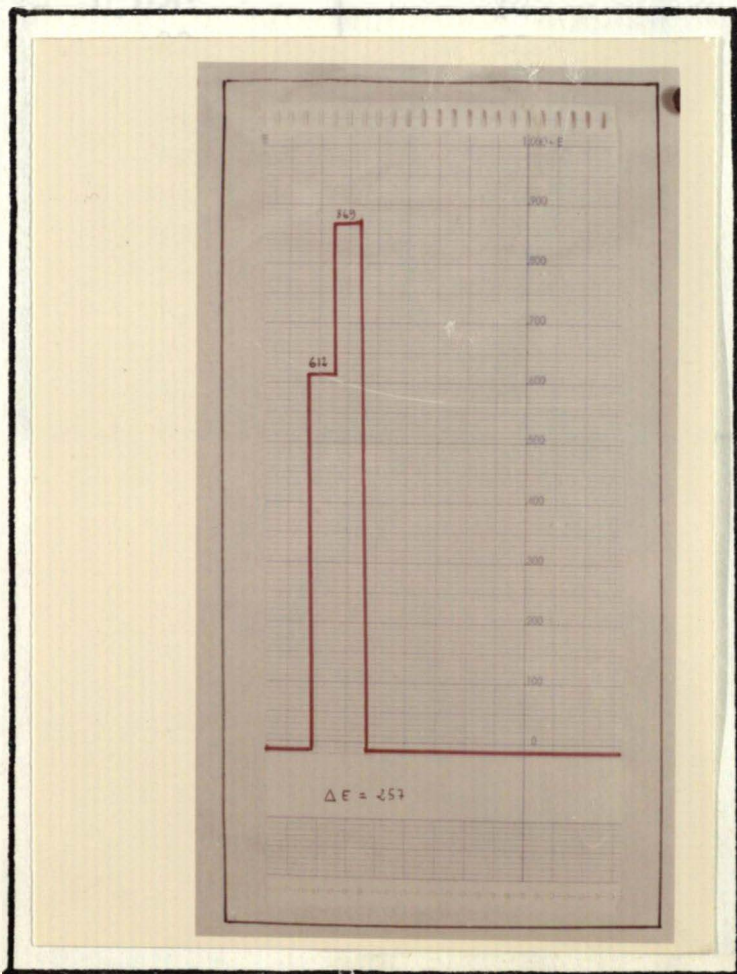


Figura 5.- Gráfica-resultado del espectrofotómetro.

CUADRO 6.-		EQUIVALENCIAS LAP-O	
$\Delta E/\text{min}$	mU/ml	$\Delta E/\text{min}$	mU/ml
0,001	2	0,042	68
2	3	44	71
3	5	46	74
4	6	48	78
5	8	0,050	81
6	10	52	84
7	11	54	87
8	13	56	90
9	15	58	94
0,010	16	0,060	97
11	18	62	100
12	19	64	103
13	21	66	107
14	23	68	110
15	24	0,070	113
16	26	72	116
17	27	74	120
18	29	76	123
19	31	78	126
0,020	32	0,080	129
22	36		
24	39		
26	42		
28	45		
0,030	48		
32	52		
34	55		
36	58		
38	61		
0,040	65		

3.2.5.- Unidades.

La actividad enzimática de la LAP-urinaria ha sido determinada en Unidades Internacionales, bajo dos concepciones:

- "mU/ml", si no se conoce el volumen exacto de la orina en 24 h., pero partiendo de una muestra recogida durante más de 8 h. y que incluya el período nocturno

- "mU/min./1,73 m²", si se conoce el volumen exacto de la orina en 24 h.

Esta segunda concepción es la más exacta pues nos indica la eliminación enzimática urinaria en la unidad de tiempo y para una superficie corporal de 1,73 m² (la del adulto). En este estudio se ha aplicado a los niños mayores de 5 años, buenos colaboradores en la recogida de orina de las 24 h.



IV.- RESULTADOS.

4.1.- PARAMETROS ESTADISTICOS.

En este trabajo se han realizado estudios estadísticos comparativos entre:

-grupos y subgrupos pertenecientes a niños sanos, con diferentes edad o sexo

-grupos de niños enfermos y grupo de niños sanos (unificado al usar el Cociente valor obtenido/valor normal máximo para su edad)

-grupos de niños enfermos con diferente diagnóstico pero con los mismos días de evolución (unificados al usar el anterior Cociente)

-grupos de niños antes y después de una determinada intervención yatrógena.

En algunos subgrupos de caso único sólomente se han citado los resultados obtenidos. En los restantes se han calculado los siguientes parámetros estadísticos:

1/ Promedio aritmético (\bar{X})

2/ Desvianza (D_{za}), varianza (s^2) y desviación standard (s).

3/ Error típico (e), a partir del cual puede ser calculado el intervalo de confianza del promedio multiplicándolo, a efectos prácticos por dos.

4/ Con estos datos se determinan los límites fiduciales de los valores normales para un intervalo de confianza del 95%.

5/ Se aplica la prueba de significación de promedios con objeto de decidir si hay diferencia estadísticamente significativa entre ellos, indicándose el valor correspondiente de "p".

6/En algún caso se ha determinado la correlación lineal entre dos variables ("r"), estudiándose su nivel de significación ("p") y la recta de regresión.

7/ También se han efectuado comparaciones entre medias de datos apareados, determinándose su "p".

Las fórmulas utilizadas para estos cálculos han sido:

1) Promedio aritmético.

$$\bar{X} = \frac{\sum X_1}{N}$$

Siendo X_1 los valores individuales y N el número de datos.

2) Desvianza, (D_{za}), Varianza (s^2) y Desviación estándar (s).

	$N \leq 30$	$N > 30$
Desvianza	$D_{za} = \sum (X_1 - \bar{X})^2$	$D_{za} = \sum (X_1 - \bar{X})^2$
Varianza	$\hat{s}^2 = \frac{\sum (X_1 - \bar{X})^2}{N - 1}$	$s^2 = \frac{\sum (X_1 - \bar{X})^2}{N}$
Desviación Stándard	$\hat{s} = \sqrt{\frac{\sum (X_1 - \bar{X})^2}{N - 1}}$	$s = \sqrt{\frac{\sum (X_1 - \bar{X})^2}{N}}$

3) Error típico

$$e = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

4) Valores normales (para un intervalo de confianza del 95%)

-si $N > 30$: $X = \bar{X} \pm Z_C \cdot s$ ($Z_C = 2$)

-si $N \leq 30$: $X = \bar{X} \pm t_C \cdot s$ (t_C según tablas)

5) Prueba de significación de promedios:

a.- Muestra pequeña (si uno de los grupos tiene 30 o menos elementos)

Primero hay que comparar las dos varianzas aplican-

do la Ley de SNEDECOR (F = varianza mayor / varianza menor, y ver tablas).

-si no hay diferencia significativa entre las varianzas:

$$t = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2 \cdot (N_1 + N_2 - 2)}{(N_1 + N_2) \cdot (Dza_1 + Dza_2)}}$$

$$v = N_1 + N_2 - 2$$

Esta "t de STUDENT" al confrontarla con las tablas pertinentes nos da la "p", valorándolo siempre como ensayo unilateral (LAP-0 "mayor de ...").

-si hay diferencia significativa entre las varianzas (estudio no paramétrico), hay que aplicar la prueba U o de MANN-WHITNEY

$$z = \left| U - \frac{N_1 \cdot N_2}{2} \right| \sqrt{\frac{12}{N_1 \cdot N_2 \cdot (N_1 + N_2 + 1)}}$$

Esta "z" al confrontarla con las tablas pertinentes nos da la "p", valorándolo siempre como ensayo unilateral.

b.- Muestra grande. (si los dos grupos tienen más de 30 elementos)

$$z = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 \cdot s_2^2 + N_2 \cdot s_1^2}}$$

Esta "z" se valora como la anterior.

En todos estos casos, la "p" indica el nivel de significación:

-si $p > 0,05$: no hay diferencia significativa

-si $p < 0,05$: hay diferencia significativa, con menos del 5% de posibilidades de error

-si $p < 0,01$: hay diferencia muy significativa, con menos del 1% de posibilidades de error

-si $p < 0,001$: hay diferencia altamente significativa, con menos del 0,1% de posibilidades de error

6) Correlación lineal ("r") y recta de regresión

$$r = \frac{\sum x \cdot y}{\sqrt{\sum x^2 \cdot \sum y^2}} \quad \text{en donde} \begin{cases} x = X_1 - \bar{X} \\ y = Y_1 - \bar{Y} \end{cases}$$

En unas tablas adecuadas y para un número de grados de libertad $v = N - 2$, se extrapola la "p".

La recta de regresión de mínimos cuadrados se obtiene de

$$Y - \bar{Y} = \frac{\sum x \cdot y}{\sum x^2} (x - \bar{X})$$

7) Comparación entre promedios de datos apareados

$$t = \frac{\bar{D}}{\sqrt{\frac{\sum D_1^2 - \frac{(\sum D)^2}{N}}{N - 1}}} \cdot \sqrt{N}$$

Siendo D_1 la diferencia entre los valores de cada par de datos ($X_1 - X'_1$)

La "t de STUDENT" se confronta con las tablas adecuadas para $(N - 1)$ grados de libertad, obteniéndose la "p".

En algunas de las comparaciones que se establecen entre grupos o subgrupos se da, sin cálculo previo, una $p > 0,05$ (no significativa), siempre que tratándose de un ensayo unilateral la media que se estudia sea inferior a la del grupo normal (no sería posible que el grupo problema fuera superior).

En otros casos en que no ha sido posible usar los parámetros estadísticos nos hemos limitado a señalar el porcentaje de aparición del aumento de LAP-01.

4.2.- COMPROBACION DEL METODO.

4.2.1.- Fiabilidad de la técnica.

Se ha comprobado enviando al laboratorio 21 pares de muestras, cada uno de ellos formado por orinas idénticas, con diferentes números y filiación, en las mismas condiciones e ignorando la analista el control que se estaba verificando.

Los números de las determinaciones, los correspondientes valores de LAP-0 y los parámetros estadísticos se resumen en el Cuadro 7.

Calculada la "p" según la prueba de "comparación entre promedios de datos apareados" se ha visto que es mayor de 0,10, por lo que no hay diferencia significativa entre los resultados.

Concluimos por lo tanto que la técnica es fiable.

CUADRO 7.-		<u>FIABILIDAD TECNICA</u>		
NUMERO ₁	VALOR ₁	VALOR ₂	NUMERO ₂	PARAMETROS
DETERMINACION	*	*	DETERMINACION	ESTADISTICOS
155	2	2	156	N = 21 $\sum D = 12$ $\sum D^2 = 83$ $\bar{D} = 0,57$ $\hat{s} = 1,951$ $t = 1,338$ $P > 0,10$ ↓ No dif. significativa ↓ BUENA FIABILIDAD
159	2	2	161	
162	23	23	163	
169	5	5	170	
179	13	5	180	
186	5	3	187	
190	2	1	191	
201	0	0	202	
211	0	0	212	
204	13	13	205	
209	0	0	210	
240	6	8	241	
242	13	13	243	
244	0	0	245	
246	6	6	247	
248	5	5	249	
250	5	3	251	
253	2	1	254	
255	2	3	256	
257	6	6	258	
259	6	5	260	

* = mU/ml

4.2.2.- Conveniencia de la diálisis previa.

Se ha comprobado enviando al laboratorio 23 pares de muestras, cada uno de ellos formado por orinas iguales pero una dializada y la otra no, con diferentes números y filiación, en las mismas condiciones e ignorando la analista el estudio que se estaba realizando.

Los números de las determinaciones, los correspondientes valores de LAP-0 y los parámetros estadísticos se resumen en el Cuadro 8.

Calculada la "p" según la prueba de "comparación entre promedios de datos apareados" se ha visto que es mayor de 0,05, por lo que no hay diferencia significativa y dializar no sería estrictamente "necesario". Sin embargo, al no hacerlo se obtienen valores más bajos (aunque no significativamente), por lo que la diálisis la consideramos "conveniente".

CUADRO 8 .- <u>CONVENIENCIA DE DIALIZAR</u>				PARAMETROS ESTADISTICOS
DIALIZAR		SIN DIALIZAR		
NUMERO ₁ DETERMINACION	VALOR ₁ *	VALOR ₂ *	NUMERO ₂ DETERMINACION	
169	5	8	172	
176	13	8	178	
180	5	2	182	
180	5	3	183	
188	4	4	189	
190	2	2	192	
201	0	0	203	
204	13	13	206	
253	2	2	255	
253	2	3	256	
643	0	5	645	
644	10	0	646	
658	16	0	660	
659	10	10	661	
665	13	10	666	
704	2	0	706	
705	5	2	707	
716	16	0	717	
736	1	5	737	
738	10	5	739	
750	18	18	754	
751	5	8	755	
752	8	10	756	

N = 23
 $\sum D = 47$
 $\sum D^2 = 761$
 $\bar{D} = 2,04$
 $\hat{s} = 5,50$
 $t = 1,78$
 $P > 0,05$

↓

No dif. significativa

↓

La diálisis no es "necesaria", pero si no se hace bajan los valores y por ello se considera "conveniente"

* = mU/ml

4.3.- RESULTADOS Y PARAMETROS ESTADISTICOS EN LOS NIÑOS SANOS.

En cada niño sólo se ha efectuado una determinación de la actividad enzimática LAP-O. Una exposición más extensa de este aspecto del trabajo ha sido ya comunicada previamente (16).

4.3.1.- Grupo I.

Consta de 45 niños (37 varones y 8 hembras) de edades comprendidas entre 1 mes y 2 años. Los números de las determinaciones, los correspondientes valores de LAP-O y los parámetros estadísticos se encuentran resumidos en el Cuadro 9.

Se determinan los valores normales en los dos subgrupos (varones y hembras) y se observa que no hay diferencia significativa respecto al sexo, aunque el margen de normalidad sea mayor en las hembras.

Los resultados globales (sin tener en cuenta el sexo) muestran que el 95,45% de los valores obtenidos se encuentran entre 0 y 16,2 mU/ml. Estos valores se adoptarán como normales.

4.3.2.- Grupo II.

Consta de 45 niños (30 varones y 15 hembras) de edades comprendidas entre más de 2 años y 5 años. Los números de las determinaciones, los correspondientes valores de LAP-O y los parámetros estadísticos se resumen en el Cuadro 10.

Se determinan los valores normales en los dos subgrupos (varones y hembras) y se observa que no hay diferencia significativa respecto al sexo, aunque el margen de normalidad sea mayor en las hembras.

Los resultados globales (sin tener en cuenta el sexo) muestran que el 95,45% de los valores obtenidos se encuentran entre 0 y 11,3 mU/ml. Estos valores se adoptarán como normales.

4.3.3.- Grupo III.

Consta de 38 niños (19 varones y 19 hembras) de edades comprendidas entre más de 5 años y 12 años. Se han estudiado con dos tipos diferentes de unidades: "mU/ml" y "mU/min/1,73 m²". Los números de las determinaciones, los correspondientes

CUADRO 9.- LAP-O EN NIÑOS SANOS (1 mes a 2 años)

GRUPO	SUBGRUPO	N.º DE DETERMINACION	LAP-O		PARAMETROS ESTADISTICOS
			*	**	
I	a (varones)	21	5		$N = 37$ $\bar{X} = 5,3$ $s = 4,7$ $\bar{X} \pm 2s = 0$ \downarrow $14,7*$ $e = 0,77$
		49	8		
		108	0		
		133	6		
		149	13		
		150	5		
		195;6,7,8	6		
		226	8		
		264	2		
		265	10		
		279	10		
		280	2		
		287	0		
		288	10		
		292	5		
		295	8		
		325	8		
		331	5		
		341	8		
		351	2		
		353	2		
		354	2		
		359	0		
		362	18		
		373	5		
		403	0		
		412	0		
		419	5		
		422	2		
		431	8		
		444	20		
		453	8		
		454	5		
460	5				
465	2				
480	3				
525	0				
				$F = 2,15$: no diferencia sig nificativa en- tre las varian- zas \downarrow $t = 1,437$ \downarrow $P > 0,10$: no diferencia en- tre los sexos	
				$N = 45$ $\bar{X} = 6$ $s = 5,1$ $\bar{X} \pm 2s = 0$ \downarrow $16,2$ $*$ $e = 0,76$	
	b (hembras)	151	2		$N = 8$ $\bar{X} = 8,2$ $\hat{s} = 6,9$ $\bar{X} \pm 2,36\hat{s} =$ $0 \text{ a } 25,5*$ $e = 2,6$
		274	2		
		276	5		
		311	16		
		374	10		
		376	21		
		430	5		
		452	5		

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 10.- LAP-O EN NIÑOS SANOS (2 a 5 años)

GRUPO	SUBGRUPO	N.º DE DETERMINACION	LAP-O		PARAMETROS ESTADISTICOS
			*	**	
II	a (varones)	7	2		N = 30 $\bar{X} = 3,6$ $\hat{s} = 3$ $\bar{X} \pm 2,05\hat{s} =$ 0 a 9,8* e = 0,55 F = 1,96 : no diferencia sig- nificativa entre las varianzas ↓ t = 1,840 ↓ p > 0,05 : no diferencia entre los sexos <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> N = 45 $\bar{X} = 4,3$ s = 3,5 $\bar{X} \pm 2s = 0$ a 11,3 * e = 0,64 </div>
		13	2		
		31	5		
		55	2		
		56	2		
		72	3		
		75	1		
		82	0		
		97	3		
		105	2		
		112	5		
		126	2		
		185	5		
		194	5		
		199,200	11		
		219	0		
		262	6		
		270	10		
		334	5		
		337	2		
		343	8		
		350	2		
		357	2		
		397	0		
		416	5		
		420	10		
		421	2		
		451	5		
		495	0		
		499	0		
	b (hembras)	48	5		N = 15 $\bar{X} = 5,6$ $\hat{s} = 4,2$ $\bar{X} \pm 2,14\hat{s} =$ 0 a 14,6 * e = 1,12
		67	2		
		155	2		
		218	0		
		228	8		
		229	8		
		346	2		
		349	2		
		367	16		
		391	5		
		410	5		
		427	8		
		434	10		
		535	8		
		536	3		

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

valores de LAP-0 (en las dos unidades) y los parámetros estadísticos se resumen en el Cuadro 11.

1/ Valores en "mU/ml".

Se determinan los valores normales en los dos subgrupos (varones y hembras) y se observa que no hay diferencia significativa respecto al sexo, aunque el margen de normalidad sea mayor en las hembras.

Los resultados globales (sin tener en cuenta el sexo) muestran que el 95,45% de los valores obtenidos se encuentran entre 0 y 7,7 mU/ml. Estos valores se adoptarán como normales.

2/ Valores en "mU/min/1,73 m²".

Al conocer el volumen urinario de las 24 h., el peso del niño y su talla es posible obtener el anterior valor. Ofrece la ventaja de ser más objetivo que las "mU/ml", puesto que indica la cantidad de enzima urinario eliminado en la unidad de tiempo y referido a la superficie corporal del adulto. (Esta conversión no ha sido practicada en los Grupos I y II por la dificultad de recogida de orina de 24 h. sin manipular las vías urinarias dada la corta edad del niño).

Se determinan los valores normales en los dos subgrupos (varones y hembras) y se observa que no hay diferencia significativa respecto al sexo, aunque el margen de normalidad sea mayor en las hembras.

Los resultados globales (sin tener en cuenta el sexo) muestran que el 95,45% de los valores obtenidos se encuentran entre 0 y 7 mU/min/1,73 m². Estos valores se adoptarán como normales.

4.3.4.- Conjunto normal ("Cociente").

A fin de poder estudiar todos los niños normales en un sólo grupo (el de referencia para la valoración de los cambios de LAP-0 en los casos patológicos), se ha ideado la cifra relativa

$$\text{"Cociente"} \frac{\text{LAP-0 encontrado}}{\text{LAP-0 normal máximo para la edad}} \text{"}$$

CUADRO 11.- LAP-O EN NIÑOS SANOS (5 a 12 años).

GRUPO	SUBGRUPO	N.º DE DETERM.	LAP-O		PARAMETROS ESTADISTICOS			
			±	±±	±	±	±±	±±
III	a (varones)	6	0	0	N = 19 $\bar{X} = 1,8$ $\hat{s} = 1,5$ $\bar{X} \pm 2,1\hat{s} =$ 0 a 5 * e = 0,35	$F = 5,44$: di ferencia sig nificativa entre varian zas ↓ Prueba U ↓ $z = 1,138$ ↓ $p > 0,10$: no diferencia entre los se xos	N = 19 $\bar{X} = 1,7$ $\hat{s} = 1,6$ $\bar{X} \pm 2\hat{s} =$ 0 a 5,1 ** e = 0,38	$F = 2,64$: no diferencia significativa entre varian zas ↓ $t = 1,570$ ↓ $p > 0,10$: no diferencia en tre los sexos
		10	2	1				
		12	2	3				
		17	2	2				
		42	2	3				
		44	5	6				
		45	3	3				
		60	2	2				
		68	0	0				
		79	0	0				
		85	2	1				
		92	0	0				
		95	0	0				
		99	2	2				
		100	0	0				
	110	2	2					
	129	5	3					
	154	3	3					
	467	2	2					
	b (hembras)	1	2	2	N = 19 $\bar{X} = 3,6$ $\hat{s} = 3,5$ $\bar{X} \pm 2\hat{s} =$ 0 a 11* e = 0,83	N = 38 $\bar{X} = 2,7$ $s = 2,5$ $\bar{X} \pm 2s = 0$ ↓ 7,7 * e = 0,44	N = 19 $\bar{X} = 2,8$ $\hat{s} = 2,6$ $\bar{X} \pm 2\hat{s} =$ 0 a 8,3 ** e = 0,61	N = 38 $\bar{X} = 2,4$ $s = 2,3$ $\bar{X} \pm 2s = 0$ ↓ 7 ** e = 0,39
		4	5	4				
		5	0	0				
		9	0	0				
		27	2	2				
		33	1	1				
		59	2	2				
		71	5	3				
81		3	2					
83		0	0					
84		0	0					
131		2	3					
140	8	6						
175	10	7						
211	0	0						
271	2	1						
336	5	5						
426	10	10						
435	10	5						

± : mU/ml
 ±± : mU/min/1,73 m²

cuyos valores normales, lógicamente, oscilarán entre 0 y 1.

De esta manera todos los cambios patológicos, expresados en este mismo cociente, podrán ser comparados con el Grupo Normal, estableciéndose las posibles diferencias estadísticamente significativas o no.

Si consideramos los "cocientes" de los 128 niños normales estudiados, los resultados globales se expresan en el Cuadro 12.

4.3.5.- Resumen de los resultados en niños normales.

Después de estudiar la actividad LAP-urinaria en tres grupos de edad creciente en niños sanos se ha visto que dicha actividad va disminuyendo. En lo que se refiere al sexo de los niños no hay diferencia significativa en los valores, aunque sí existe una tendencia a la superior eliminación de LAP-O en las niñas.

Los valores que se adoptan como normales quedan expresados en el Cuadro 13. (Se encuadran los más usados en este trabajo).

CUADRO 12.- "COCIENTE" DEL CONJUNTO NORMAL

GRUPO	VALOR NORMAL MAXIMO	valor ENCONTRADO	COCIENTE VE / VNM	NUMERO DE CASOS	TORAL PARCIAL DE CASOS	PARAMETROS ESTADISTICOS
I	16,2 *	0	0	6	45	N = 128 $\bar{X} = 0,36$ s = 0,32 $\bar{X} \pm 2s = 0 \text{ a } 1$ e = 0,03
		2	0,12	9		
		3	0,18	1		
		5	0,31	11		
		6	0,37	2		
		8	0,49	7		
		10	0,62	4		
		13	0,80	1		
		16	0,99	1		
		18	1,11	1		
		20	1,23	1		
21	1,30	1				
II	11,3 *	0	0	5	45	N = 128 $\bar{X} = 0,36$ s = 0,32 $\bar{X} \pm 2s = 0 \text{ a } 1$ e = 0,03
		1	0,09	2		
		2	0,18	14		
		3	0,26	3		
		5	0,44	10		
		6	0,53	1		
		8	0,71	5		
		10	0,89	3		
		11	0,97	1		
		16	1,42	1		
III	7 **	0	0	10	38	
		1	0,14	6		
		2	0,28	9		
		3	0,43	6		
		4	0,57	2		
		5	0,71	1		
		6	0,86	2		
		7	1	1		
10	1,43	1				

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 13.- VALORES NORMALES DE LAP-URINARIA

GRUPO		I	II	III
EDAD		>>1 mes a <<2a.	>2a. a <<5a.	>5a. a 12a.
VALORES NORMALES	mU/ml	0 a 16,2	0 a 11,3	0 a 7,7
	mU/min/1,73m ²	---	---	0 a 7
	LAP-O obtenido	0 a 1	0 a 1	0 a 1
	Coc----- LAP-O normal máximo			

4.4.- RESULTADOS Y PARAMETROS ESTADISTICOS EN LOS ENFERMOS NO NEFROUROLOGICOS.

En cada niño se ha efectuado una determinación en la fase aguda de la enfermedad y, en ocasiones, otras a lo largo de su curso evolutivo.

4.4.1.- Grupo I.

Incluye a los niños afectados de enfermedades infecciosas (que lógicamente habrán presentado fiebre en algún momento de su evolución).

La relación de los casos correspondientes a cada tipo de afección incluíble en este grupo se encuentra detallada en los Cuadros comprendidos entre el 14 y el 28, ámbos inclusive. En cada uno de ellos pueden apreciarse los valores de LAP-O y su respectivo "cociente".

Los diferentes tipos de afección, número de casos cuantía y grado de elevación de la LAP-O, parámetros y conclusión estadística ("p") en relación con el grupo de niños normales se encuentran resumidos en el Cuadro 29.

CUADRO 14.-		<u>SEPSIS</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	A.H.R.	8 a.	11	21,73**	3,10
2	J.C.L.	18 m.	642	16 *	0,99
			653	10 *	0,62
3	M.C.S.	10 m.	658	16 *	0,99
			760	0 *	0
4	F.C.S.	18 m.	814	8 *	0,49
5	D.LL.A.	2 m.	876	37 *	2,28
6	J.A.A.	10 m.	949	5 *	0,31
7	J.M.A.	10 m.	973	18 *	1,11
8	N.L.M.	3 m.	976	5 *	0,31
9	J.O.S.	12 m.	1011	2 *	0,12
10	J.M.O.	12 m.	1020	0 *	0
11	G.M.G.	7 a.	1205	5,2***	0,74
12	B.G.O.	5 a.	1230	4,9***	0,7

* : mU/ml
 ** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 15.-		BRONCONEUMONIA			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	A.T.G.	3,5 a.	310	16 *	1,42
2	J.G.G.	7 m.	372	19 *	1,17
3	J.M.S.	10 m.	383	16 *	0,99
4	A.A.A.	2,5 a.	384	65 *	5,75
5	F.M.B.	2,5 a.	632	0 *	0
6	J.C.G.	7 a.	282	24,82 **	3,55
			293	3,5 **	0,5
			300	18,61 **	2,66
			320	1,34 **	0,19
			368	15,51 **	2,22
			409	10,22 **	1,46
			443	4,94 **	0,71
			478	10,26 **	1,47
7	R.I.M.	8 m.	690	5 *	0,31
8	A.I.R.	2 a.	691	5 *	0,44
9	D.O.R.	7 m.	767	5 *	0,31
10	C.B.E.	4 m.	779	13 *	0,80
11	N.S.A.	2 m.	809	18 *	1,11
12	C.A.N.	2,5 m.	821	32 *	1,98
13	E.G.R.	1 m.	823	5 *	0,31
14	D.V.V.	6 m.	826	5 *	0,31
15	F.S.R.	2,5 m.	835	0 *	0
16	D.L.R.	5 m.	860	0 *	0
17	R.G.F.	2 m.	861	0 *	0
18	M.T.M.	2,5 m.	866	5 *	0,31
19	E.M.Z.	3 m.	867	5 *	0,31
20	A.G.L.	1 m.	885	10 *	0,62
21	A.M.C.	1 m.	886	10 *	0,62
22	C.V.S.	9 m.	887	8 *	0,49
23	B.M.S.	15 m.	888	10 *	0,62
24	M.B.S.	18 m.	895	0 *	0
25	A.G.M.	1 m.	896	8 *	0,49
26	C.M.A.	4 ml	902	0 *	0
27	A.M.L.	2 m.	916	2 *	0,12
28	R.G.T.	12 m.	941	5 *	0,31
29	M.S.I.	11 m.	972	18 *	1,11
30	A.F.E.	6 m.	1010	0 *	0
31	J.O.S.	12 m.	1011	2 *	0,12

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 16.-		NEUMONIA			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	C.G.T.	2,5 a.	381	18 *	(1,89)
2	J.H.S.	4 a.	429	16 *	(1,42)
3	M.C.M.	2 a.	531	78 *	(6,90)
4	A.M.D.	4 a.	655	10 *	0,88
5	E.R.M.	11 a.	667	5,4 **	0,77
6	A.G.R.	4 a.	763	10 *	0,88
7	A.M.B.	7,5 a.	764	2,1 **	0,30
8	M.P.A.	3 a.	893	2 *	0,18
9	S.F.O.	7 m.	918	2 *	0,12
10	F.M.G.	2,5 a.	980	5 *	0,44
11	F.J.H.	4,5 a.	982	5 *	0,44
12	M.J.F.	4 a.	983	5 *	0,44
13	G.M.O.	5 a.	984	5,5 **	0,79
14	M.N.D.	8 a.	1008	4,5 **	0,64
15	V.A.O.	10 a.	1057	2,4 **	0,34
16	M.C.M.	2 a.	1061	10 *	0,88
17	J.S.F.	4,5 a.	1062	2 *	0,18
18	R.R.M.	3 a.	1069	2 *	0,18
19	G.P.O.	10 a.	1075	0 **	0
20	J.G.F.	9 a.	1080	0 **	0

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 17.-		PERITONITIS			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	L.C.N.	5 a.	437	18,61***	(2,66)
2	J.C.O.	4,5 a.	605	26 *	(2,30)
3	F.G.V.	6 a.	657	14,32***	(2,05)
4	J.S.P.	6 a.	1171	8,7 ***	(1,24)

* : mU/ml

*** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 18.-		<u>ENTERITIS</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	J.G.G.	4 m.	652	5 *	0,31
2	M.R.T.	8 m.	656	18 *	1,11
3	C.G.A.	7 a.	795	0 **	0
4	A.G.M.	10 m.	802	10 *	0,62
5	J.J.C.	12 m.	805	16 *	0,99
6	P.H.H.	7 m.	817	5 *	0,31
7	J.M.N.	6 m.	925	5 *	0,31
8	J.J.B.	8 m.	927	5 *	0,31
9	N.L.A.	2 m.	938	2 *	0,12
10	J.P.B.	3 a.	940	2 *	0,18

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 19.-		<u>HEPATITIS</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	M.G.R.	6 a.	654	14,3 **	2,04
2	C.E.O.	4 a.	874	0 *	0
3	J.A.S.	3 a.	974	2 *	0,18
4	I.T.P.	6 a.	1133	0 **	0
5	J.H.I.	6,5 a.	1165	9,8 **	1,40
6	M.S.P.	7 a.	1163	10,5 **	1,50
7	L.M.M.	8 a.	1255	5,2 **	0,74

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 20.-		<u>MENINGITIS</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	J.M.F.	2 m.	709	10 *	0,62
2	E.L.M.	4 a.	825	5 *	0,44
3	M.S.P.	9 a.	977	0 **	0

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 21.-		<u>ENCEFALITIS</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	L.D.R.	4 m.	166	18 *	1,11
2	S.A.R.	2 a.	845	5 *	0,44

* : mU/ml

CUADRO 22.-		<u>TUBERCULOSIS PULMONAR</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	R.E.M.	4,5 a.	686	2 *	0,18
2	M.R.L.	3 a.	996	0 *	0
3	F.C.R.	6 a.	1085	5,4 **	0,77
4	M.J.S.	5,5 a.	1200	4,7 **	0,67

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 23.-		<u>TOS FERINA</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	M.P.M.	2 a.	638	10 *	0,88
2	M.P.C.	10 a.	843	4,7 **	0,67

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 24.- <u>TOXOPLASMOSIS</u>	
<u>J.A.M.</u>	3 años
N.º Determinación: 864	
Toxoplasmosis adquirida	
LAP-O : 21 mU/ml	
C : 1,86	

CUADRO 25.- <u>INFECCION HERPETICA</u>	
<u>C.C.A.</u>	4 años
N.º Determinación: 677	
Gingivoestomatitis herpética	
LAP-O : 3 mU/ml	
C : 0,27	

CUADRO 26.-		<u>SARAMPION</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	S.L.L.M.	4 a.	46	16 *	1,42
2	C.G.P.	4,5 a.	1223	21 *	1,86
			1237	33 *	2,92
			1240	16 *	1,42
			1247	5 *	0,44

* : mU/ml

CUADRO 27.- OSTEOMIELITIS

E.G.L. 11 años
 N.º Determinación: 1056
 Osteomielitis estafilocócica
 LAP-O : 1,5 mU/min/1,73 m²
 C : 0,21

CUADRO 28.- PAROTIDITIS

A.S.M. 4 años
 N.º Determinación: 101
 Parotiditis epidémica
 LAP-O.: 3 mU/ml
 C : 0,27

CUADRO 29.- RESULTADOS EN LOS ENFERMOS INFECCIOSOS (I)

TIPO	N.º CASOS	N.º CASOS ↑LAP-O	GRADO ↑LAP-O			PARAMETROS ESTADISTICOS CON EL "COCIENTE"					
			Lig ele	Med ele	Muy ele	\bar{X}	s	F (con normal)	t ó z	p	dif. sig.
Sepsis	12	2		1	1	0,9	0,9	8,076 (Dif. sig.)	z=2,55	<0,01	MUY
Bronco- neumonía	31	7	5		2	0,7	1,2	-	z=1,90	<0,05	SI
Neumonía	20	3	2		1	0,9	1,5	22,1 (dif. sig.)	z=2,02	<0,05	SI
Peritoni- tis	4	4	1	3		2,0	0,6	3,547 (no dif. sig.)	t=10,1	<0,0005	AL- TA- MEN- TE
Enteritis	10	1	1			0,4	0,3	1,29 (no dif. sig.)	t=0,65	>0,05	NO
Hepatitis	7	3	2	1		0,8	0,8	6,61 (dif. sig.)	z=1,11	>0,05	NO
Meningitis	3	0				0,3	0,3	-	t -	>0,05	NO
Encefalitis	2	1	1			0,8	0,5	2,3 (no dif. sig.)	t=1,82	<0,05	SI
Tuberculosis	4	0				0,4	0,4	1,4 (no dif. sig.)	t=0,24	>0,05	NO
Tos feri- na	2	0				0,7	0,2	3,9 (no dif. sig.)	t=1,62	>0,05	NO
Toxoplasmo- sis	1	1	1			-	-	-	-	-	-
Estomatitis herpética	1	0				-	-	-	-	-	-
Sarampión	2	2	1	1		2,1	1,0	11,2 (dif. sig.)	z=2,40	<0,01	MUY
Osteomiel.	1	0				-	-	-	-	-	-
Parotidit.	1	0				-	-	-	-	-	-
TOTAL	101	24	14	6	4						

4.4.2.- Grupo II.

Incluye a los niños afectados de enfermedades tumorales.

La relación de los casos correspondientes a cada tipo de afección incluíble en este grupo se encuentra detallada en los cuadros comprendidos entre el 30 y el 33, ámbos inclusive. En cada uno de ellos pueden apreciarse los valores de LAP-0 y sus respectivos "Cocientes".

Los diferentes tipos de afección, número de casos, cuantía y grado de elevación de la LAP-0, parámetros y conclusión estadística ("p") en relación con el grupo de niños normales se encuentran resumidos en el Cuadro 34.

CUADRO 30.-		TUMORES OSEOS			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	A.C.R.	2 a.	668	5 *	0,44
2	A.J.M.	4 a.	725	5 *	0,44
3	P.M.M.	8 a.	803	7,6 **	1,09
4	J.L.A.	7 a.	1060	1,5 **	0,21
5	M.I.P.	10 a.	1066	2,3 **	0,33
6	J.A.F.	4,5 a.	1132	5 *	0,44

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 31.-		LEUCOSIS AGUDA EN ACTIVIDAD			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	S.C.L.	18 m.	642	16 *	0,99
			653	10 *	0,62
2	E.D.P.	7 a.	694	5,5 **	0,79
3	G.G.P.	7 a.	629	0 **	0
4	E.S.M.	4 a.	630	5 *	0,44
5	F.S.J.	8 a.	854	15,4 **	2,2

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 32.- LEUCOSIS AGUDA EN REMISION					
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	I.P.R.	7 a.	683	5,5 **	0,79
2	B.C.G.	6,5 a.	869	0 **	0

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 33.- NEUROBLASTOMA					
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	M.G.R.	1,5 a.	670	5 *	0,30
			708	0 *	0
			731	10 *	0,62

* : mU/ml

CUADRO 34.- RESULTADOS EN PROCESOS NEOPLASICOS (II)											
TIPO	N.º CASOS	N.º CASOS ↑LAP-0	GRADO ↑LAP-0			PARAMETROS ESTADISTICOS CON "EL COCIENTE"					
			Lig ele	Med ele	Muy ele	\bar{X}	s	F (con normal)	t ó z	p	dif. sig.
Oseos	6	1	1			0,5	0,3	1,089 (no dif. sig.)	t=0,97	>0,05	NO
Leucosis (brote)	5	1		1		0,9	0,8	6,64 (dif. sig.)	z=1,64	<0,05	SI
Leucosis (remisión)	2	0				0,4	0,5	3,1 (no dif. sig.)	t=0,17	>0,05	NO
Neuroblas- toma	1	0				-	-	-	-	-	-
TOTAL	14	2	1	1	0						

4.4.3.- Grupo III.

Incluye a los niños afectados de enfermedades alérgicas o afines.

La relación de los casos correspondientes a cada tipo de afección incluíble en este grupo se encuentra detallada en los cuadros comprendidos entre el 35 y el 38 ambos inclusive. En cada uno de ellos pueden apreciarse los valores de LAP-0 y su respectivo "cociente".

Los diferentes tipos de afección, número de casos, cuantía y grado de elevación de la LAP-0, parámetros y conclusión estadística ("p") en relación con el grupo de niños normales se encuentran resumidos en el Cuadro 39.

CUADRO 35.- <u>ASMA BRONQUIAL INFANTIL</u>					
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	F.M.B.	3 a.	632	0 *	0
2	J.M.B.	4 a.	685	2 *	0,18
3	E.A.M.	7,5 a.	834	5 *	0,44
4	F.S.T.	4 a.	863	5 *	0,44
5	R.G.G.	2 a.	883	16 *	1,42
6	J.V.M.	2 m.	914	5 *	0,31
7	L.M.R.	4 a.	1021	2 *	0,18
8	L.A.M.	4 a.	1090	0 *	0

* : mU/ml

CUADRO 36.-		<u>SINDROME DE SCHONLEIN-HENOCH</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	A.C.P.	5 a.	710	0 **	0
			721	7,1 **	1,01
			743	8,1 **	1,16
			828	2,1 **	0,3
			953	0 **	0
2	C.A.R.	3 a.	740	0 *	0
3	R.A.M.	4,5 a.	772	10 *	0,88
4	C.C.S.	7 a.	903	0 **	0
			913	0 **	0
			923	4,5 **	0,64
			945	0 **	0
			955	0 **	0
5	J.H.L.	6 a.	1126	0 **	0
			1128	8,2 **	1,17

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 37.-		<u>CELIAQUIA</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	S.F.A.	4 a.	1119	0 *	0
2	S.P.R.	4,5 a.	1141	0 *	0

* : mU/ml

CUADRO 38.- <u>COREA</u>	
<u>J.M.F.</u>	12 años
N.º Determinación: 640	
Corea Sydenham	
LAP-0: 4,5 mU/ml/1,73 m ²	
C : 0,64	

CUADRO 39.- RESULTADOS EN AFECCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD (III)

TIPO	N.º CASOS	N.º CASOS ↑LAP-0	GRADO ↑LAP-0			PARAMETROS ESTADISTICOS CON EL "COCIENTE"					
			Lig ele	Med ele	Muy ele	\bar{X}	s	F (con normal)	t ó z	p	dif. sig.
Asma bronquial	8	1	1			0,4	0,4	2,1 (no dif. sig.)	t=0,08	>0,05	NO
Sdr. Schönlein Henoch	5	2	2			0,8	0,5	2,27 (no dif. sig.)	t=2,75	<0,005	MUY
Celiaquía	2	0				0			t -	>0,05	NO
Corea Sydenham	1	0				-	-	-	-	-	-
TOTAL	16	3	3	0	0						

4.4.4.- Grupo IV.

-Incluye a los niños afectados de enfermedades endocrino-metabólicas.

La relación de los casos correspondientes a cada tipo de afección incluíble en este grupo se encuentra detallada en los cuadros comprendidos entre el 40 y el 43 , ámbos inclusive. En cada uno de ellos pueden apreciarse los valores de LAP-O y su respectivo "cociente".

Los diferentes tipos de afección, número de casos, cuantía y grado de elevación de la LAP-O, parámetros y conclusión estadística, ("p") en relación con el grupo de niños normales se encuentran resumidos en el Cuadro 44 .

CUADRO 40.-		<u>DIABETES MELLITUS</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	E.LL.R.	8 a.	58	7,41 **	1,06
2	R.F. LL.	8 a.	64	21,71 **	3,10
3	O.S.J.	4 a.	877	2 *	0,18

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 41.- <u>OBESIDAD</u>	CUADRO 42.- <u>PUBERTAD PRECOZ</u>
<p><u>J.M.P.</u> 5 años</p> <p>N.º Determinación: 931</p> <p>Obesidad constitucional</p> <p>LAP-O: 4,2 mU/min/1,73 m²</p> <p>C : 0,6</p>	<p><u>L.M.M.</u> 2 años</p> <p>N.º Determinación: 687</p> <p>Pubertad precoz por síndrome adreno-genital</p> <p>LAP-O: 5 mU/ml</p> <p>C : 0,44</p>

CUADRO 43.-		DESHIDRATAACION POR GASTROENTERITIS			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	G.G.B.	12 m.	769	5 *	0,31
			787	10 *	0,62
			788	0 *	0
			797	0 *	0
			833	0 *	0
2	J.T.N.	1 m.	810	13 *	0,80
			815	2 *	0,12
3	P.H.H.	7 m.	817	5 *	0,31
4	S.M.B.	6 m.	853	0 *	0
5	E.G.C.	3 m.	856	5 *	0,31
6	S.J.B.	8 m.	927	5 *	0,31
7	J.O.S.	12 m.	1011	2 *	0,12
8	J.S.O.	12 m.	1020	0 *	0

* : mU/ml

CUADRO 44.- RESULTADOS EN LOS ENFERMOS ENDOCRINOMETABOLICOS (IV)											
TIPO	N.º CASOS	N.º CASOS ↑LAP-O	GRADO ↑LAP-O			PARAMETROS ESTADISTICOS CON EL "COCIENTE"					
			Lig ele	Med ele	Muy ele	\bar{X}	s	F (con normal)	t ó z	p	dif. sig.
Diabetes Mellitus	3	2	1		1	1,5	1,5	22,4 (dif. sig.)	z=1,7	< 0,05	SI
Obesidad	1	0				-	-	-	-	-	-
Pubertad precoz	1	0				-	-	-	-	-	-
Deshidratación	8	0				0,3			t= -	> 0,05	NO
TOTAL	13	2	1	0	1						

4.4.5.- Grupo V.

Incluye a los niños afectados de enfermedades con gran destrucción tisular.

La relación de los casos correspondientes a cada tipo de afección incluíble en este grupo se encuentra detallada en los cuadros 45 y 46 . En cada uno de ellos pueden apreciarse los valores de LAP-0 y su respectivo "cociente".

Los diferentes tipos de afección, número de casos, cuantía y grado de elevación de la LAP-0, parámetros y conclusión estadística ("p") en relación con el grupo de niños normales se encuentran resumidos en el Cuadro 47 .

CUADRO 45.-		<u>POLITRAUMATISMO</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	J.V.E.	4 a.	628	0 *	0
2	C.G.B.	4,5 a.	678	5 *	0,44
3	B.U.G.	6 a.	771	0 **	0
4	U.B.M.	3 a.	782	0 *	0
5	M.C.H.	4,5 a.	1191	5 *	0,44

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 46.-		POSTOPERATORIO			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	E.F.E.	11 a.	723	0 *	0
2	R.O.P.	4 a.	729	5 *	0,35
3	J.M.G.	12 a.	741	0 **	0
4	O.R.R.	6 a.	745	8,2 **	1,17
5	M.A.G.	5 a.	747	2,5 **	0,36
6	E.R.L.	6 a.	766	0 **	0
7	J.L.P.	7 a.	775	0 **	0
8	A.B.R.	5 a.	776	0 **	0
9	J.R.A.	6 a.	780	6,5 **	0,93
10	A.R.F.	4 a.	791	0 *	0
11	A.F.B.	4,5 a.	799	8 *	0,71
12	B.R.A.	4 a.	804	5 *	0,35
13	S.B.L.	5 a.	847	5,1 **	0,73
14	S.S.E.	6 a.	848	0 **	0
15	M.C.F.	8 a.	858	2,5 **	0,36
16	J.M.F.	4 a.	873	2 *	0,18
17	F.O.P.	4 a.	894	5 *	0,35
18	A.G.F.	5 a.	906	6,5 **	0,93
19	A.C.O.	12 a.	912	2,1 **	0,3
20	M.G.R.	7,5 a.	929	1,5 **	0,21

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 47.- RESULTADOS EN LOS ENFERMOS CON DESTRUCCION TISULAR (V)

TIPO	N.º CASOS	N.º CASOS ↑LAP-0	GRADO ↑LAP-0			PARAMETROS ESTADISTICOS CON EL "COCIENTE"					
			Lig ele	Med ele	Muy ele	\bar{X}	s	F (con normal)	t ó z	p	dif sig
Politraumatismo	5	0				0,2			t -	>0,05	NO
Postoperatorio	20	1	1			0,3			t -	>0,05	NO
TOTAL	25	1	1	0	0						

4.4.6.- Miscelánea.

Incluye al resto de niños estudiados que no se han podido enmarcar en ninguno de los grupos previos. Se consideran: intoxicaciones barbitúricas, convulsiones, invaginación intestinal, dolor abdominal de origen psicógeno, cardiopatías y neurofibromatosis.

La relación de los casos correspondientes a cada tipo de afección se encuentra detallada en los cuadros comprendidos entre el 48 y el 53, ambos inclusive. En cada uno de ellos pueden apreciarse los valores de LAP-0 y su respectivo "cociente".

Los diferentes tipos de afección, número de casos, cuantía y grado de elevación de la LAP-0, parámetros y conclusión estadística ("p") en relación con el grupo de niños normales se encuentran resumidos en el Cuadro 54.

CUADRO 48.- <u>INTOXICACION BARBITURICA</u>					
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-0	Cociente
1	J.F.A.	3 a.	669	16 *	1,42
2	D.V.M.	18 m.	738	10 *	0,62
3	B.F.R.	2,5 a.	789	0 *	0
4	C.G.A.	3 a.	836	5 *	0,44
5	E.G.G.	2 a.	846	5 *	0,44
			851	0 *	0
6	A.F.R.	2 a.	1190	10 *	0,88
7	I.N.A.	2,5 a.	1193	0 *	0

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 49.-		<u>CONVULSIONES</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	R.G.A.	9 a.	819	0 **	0
2	J.O.A.	9 m.	865	5 *	0,30
3	R.G.T.	12 m.	941	5 *	0,30
4	J.C.S.	3 a.	942	13 *	1,15
5	M.B.M.	3 a.	963	5 *	0,44
6	P.P.F.	3 m.	979	5 *	0,31
7	M.C.H.	18 m.	999	0 *	0
8	P.C.F.	12 m.	1004	10 *	0,62
9	J.A.S.	4 m.	1005	2 *	0,12
10	A.F.Z.	6 m.	1010	0 *	0

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 50.- <u>INVAGINACION INTESTINAL</u>	
<u>R.L.V.</u>	5 años
N.º Determinación:	796
Invaginación intestinal (preoperatorio)	
LAP-O :	5 mU/ml
C :	0,31

CUADRO 51.-		<u>DOLOR ABDOMINAL DE ORIGEN PSICOGENO</u>			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	N.G.A.	4 a.	639	8 *	0,71
2	M.C.G.	10 a.	663	3,5 **	0,5

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 52.-		CARDIOPATIA			
CASO	NOMBRE	EDAD	N.º DE DETERMINACION	LAP-O	Cociente
1	J.S.T.	8 a.	631	0 **	0
2	A.L.C.	12 m.	813	10 *	0,62

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 53.- ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN	
<u>C.G.R.</u>	6 años
N.º Determinación:	871
Neurofibromatosis de Von Recklinghausen	
LAP-O :	0
C :	0

CUADRO 54.-		RESULTADOS EN EL GRUPO MISCELANEA (VI)										
TIPO	N.º CASOS	N.º CASOS ↑LAP-O	GRADO ↑LAP-O			PARAMETROS ESTADISTICOS CON EL "COCIENTE"						
			Lig ele	Med ele	Muy ele	\bar{X}	s	F (con normal)	t ó z	p	dif. sig.	
Intoxicación barbitúrica	7	1	1			0,5	0,5	2,44 (no dif. sig.)	t=1,39	>0,05	NO	
Convulsiones	10	1	1			0,3			t -	>0,05	NO	
Invaginación intestinal	1.	0				-	-	-	-	-	-	
Dolor abdominal de origen psicógeno	2	0				0,6	0,1	5 (no dif. sig.)	t=1,09	>0,05	NO	
Cardiopatía	2	0				0,3			t -	>0,05	NO	
Neurofibromatosis	1	0				-	-	-	-	-	-	
TOTAL	23	2	2	0	0							

4.4.7.- Resumen de los resultados en afecciones diversas
(No nefrourológicas).

En el Cuadro 55 puede apreciarse que de 192 pacientes con enfermedad no nefrourológica, 34 (17,7%) presentaron un aumento de LAP-0 en la fase aguda de su enfermedad.

Respecto a la cuantía de este aumento, 22 niños (11,5%) lo presentaron "ligeramente elevado" ($1 < \text{cociente} \leq 2$), 7 (3,6%) "medianamente elevado" ($2 < \text{cociente} \leq 3$) y 5 (2,6%) "muy elevado" (cociente > 3). De los 7 niños con LAP-0 medianamente elevada, 6 padecían enfermedades infecciosas (1 sepsis, 3 peritonitis, 1 hepatitis, 1 sarampión) y 1 era una leucosis en brote; de los 5 con LAP-0 muy elevada, 4 padecían enfermedades infecciosas (1 sepsis, 2 bronconeumonías, 1 neumonía) y 1 era una diabetes mellitus.

Si se consideran conjuntamente los 12 niños con LAP-0 medianamente o muy elevada, 10 (83,3%) presentaban enfermedades infecciosas, 1 era una leucosis aguda en brote (y en fase terminal pues falleció en 4 días), y el restante una diabetes mellitus descompensada (con una poliuria de 2.500 ml/día, que aumentaba lógicamente la LAP-0 en $\text{mU}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$). De los restantes 23 niños con LAP-0 ligeramente elevada, 14 (60.9%) presentaban enfermedades infecciosas y el resto se repartía entre las otras patologías.

Esto viene también apoyado por las "p" y diferencias significativas, que se comprueban en la sepsis, bronconeumonías, neumonías, peritonitis, encefalitis, sarampiones, síndromes de Schonlein-Henoch, leucosis en brote agudo y diabetes mellitus, casi todas ellas importantes procesos infecciosos.

Como CONCLUSION, los aumentos de LAP-0 en las enfermedades no nefrourológicas son poco frecuentes (17,7% de los casos) y discretos (ligeramente elevados en el 64,7% de los casos con aumento) salvo en las enfermedades infecciosas (abarcaban el 83,3% de los casos con valores de LAP-0 medianamente o muy elevados). En otras palabras, el 11,5% de enfermos no nefrourológicos (de ellos el 63,6% con enfermedades infecciosas) presentan ligera elevación de LAP-0, y el 6,2% (de ellos el 83,3% con enfermedades infecciosas) medianamente o gran elevación.

Por lo tanto, en la práctica, tiene poca importancia el aumento de LAP-0 que puedan producir las enfermedades no nefrourológicas, salvo si se trata de enfermedades infecciosas importantes, leucosis en brote agudo, Síndrome de Schonlein-Henoch y Diabetes Mellitus descompensada.

CUADRO 55.- RESUMEN ENFERMOS NO NEFROUROLOGICOS						
GRUPO	TIPO ENFERMEDAD	N.º CASOS	N.º CASOS ↑LAP-0	GRADO ↑LAP-0		
				Lig ele	Med ele	Muy ele
I	Infecciosa	101	24	14	6	4
II	Tumoral	14	2	1	1	0
III	Alérgica	16	3	3	0	0
IV	Endocrino-Metabólica	13	2	1	0	1
V	Destrucción tisular	25	1	1	0	0
VI	Miscelánea	23	2	2	0	0
TOTAL		192	34	22	7	5

4.5.- RESULTADOS Y PARAMETROS ESTADISTICOS EN LOS ENFERMOS NEFROUROLOGICOS.

En los "enfermos en brote agudo" se han practicado determinaciones sucesivas cada 3-4 días hasta la regresión clínica y analítica de la afección. En los "enfermos controles" se han practicado una o varias determinaciones.

4.5.1.- Enfermos en brote agudo.

4.5.1.1.- Malformaciones del aparato urinario.- Se han estudiado 15 casos. Los resultados se encuentran resumidos en los cuadros 56 y 57 .

Puede apreciarse que ninguno (en las 24 determinaciones efectuadas) ha presentado un aumento de LAP-O ($0/15 = 0\%$). Tampoco se ha demostrado aumento de LAP-S en las cuatro determinaciones realizadas ($0/4$).

Los parámetros estadísticos al compararlo con el grupo normal se resumen en el Cuadro 104 . La p mayor de 0,05 nos indica la no existencia de diferencia significativa.

Por lo tanto las malformaciones urinarias no aumentan la LAP-O ni la LAP-S.

CUADRO 56.- MALFORMACIONES APARATO URINARIO

CASO	ENFERMEDAD	EDAD	LAP-O	Cociente	LAP-S
1	Agenesia renal	4 a.	2 *	0,18	8
2	Duplicidad pielo- ureteral	3 a.	0 *	0	-
3	Enf. cuello vejiga	7 a.	0 **	0	-
4	Extrofia vesical	7 a.	1,5 **	0,2	-
5	Reflujo vesico - ureteral	2 a.	0 * 0 * 2 *	0 0 0,2	10
6	"	2,5 a.	2 *	0,2	6
7	"	7 a.	3,9 **	0,6	-
8	"	14 m.	5 *	0,3	-
9	"	5 a.	0 *	0	16
10	"	2 a.	5 * 0 *	0,4 0	- -
11	"	4 a.	2 * 0 *	0,2 0	- -
12	"	4 a.	0 * 0 * 5 *	0 0 0,4	- - -
13	"	7 a.	6,4 ** 0 ** 0 **	0,9 0 0	- - -
14	"	3,5 a.	0 * 0 *	0 0	- -
15	"	4 a.	2 *	0,2	-

* : mU/ml

** : mU/min/1,73 m²

CUADRO 57.- MALFORMACIONES APARATO URINARIO (15)

- Aumenta la LAP-O : 0
- No aumenta la LAP-O : 15
- Aumenta la LAP-S : 0
- No aumenta la LAP-S : 4

4.5.1.2.- Infecciones urinarias:

1/ Pielonefritis agudas.- Se han estudiado 34 casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 58 . Se puede apreciar que:

-en 12 casos con los "riñones sanos" (sin alteración pielográfica) estudiados antes del 6.º día, 4 ya habían presentado aumento de LAP-O ($4/12 = 33,3\%$), mientras que en 18 casos con los "riñones enfermos" (con alteración pielográfica) ya habían presentado aumento de LAP-O un total de 7 ($7/18 = 63,6\%$). Por lo tanto, los riñones enfermos tienden a presentar un aumento más precoz de la LAP-O.

-en 10 casos con los riñones sanos estudiados después del 6.º día, 6 han presentado aumento de LAP-O ($6/10 = 60\%$); en 12 casos con los riñones enfermos estudiados en las mismas condiciones 9 han presentado elevación de LAP-O ($9/12 = 75\%$). Por lo tanto, los riñones enfermos presentan con más frecuencia un aumento tardío de LAP-O.

-en los 14 casos con riñones sanos, 10 han presentado en algún momento aumento de LAP-O ($10/14 = 71,4\%$); en los 20 casos con riñones enfermos, 16 también lo han presentado ($16/20 = 80\%$). Por lo tanto, los riñones enfermos presentan con algo más de frecuencia un aumento de LAP-O.

-en los 34 casos estudiados, 26 han presentado en algún momento aumento de LAP-O ($26/34 = 76,5\%$).

-en ninguna de las 14 determinaciones de LAP-S se ha apreciado aumento ($0/14 = 0\%$), fuera el riñón sano o enfermo o la determinación efectuada antes o después de los 6 días.

Resumiendo, en 34 enfermos afectados de pielonefritis aguda se ha apreciado aumento de LAP-O en 26 casos ($26/34 = 76,5\%$); si los riñones se encuentran previamente dañados, la frecuencia del aumento de LAP-O es algo mayor y de aparición más precoz; no se ha encontrado aumento de la LAP-S.

CUADRO 58.- PIELONEFRITIS AGUDA (34)

Riñón Sano

(14)

< 6 días

- ↑ LAP-O : 4
- no ↑ LAP-O : 8
- ↑ LAP-S : 0
- no ↑ LAP-S : 2

> 6 días

- ↑ LAP-O : 6
- no ↑ LAP-O : 4
- ↑ LAP-S : 0
- no ↑ LAP-S : 4

Riñón Enfermo

(20)

< 6 días

- ↑ LAP-O : 7
- no ↑ LAP-O : 11
- ↑ LAP-S : 0
- no ↑ LAP-S : 4

> 6 días

- ↑ LAP-O : 9
- no ↑ LAP-O : 3
- ↑ LAP-S : 0
- no ↑ LAP-S : 4

En los cuadros 59 y 60 pueden verse las gráficas de los conjuntos de niños afectados de pielonefritis agudas en riñones sanos o enfermos, respectivamente. Se puede apreciar que:

-los riñones sanos afectados de pielonefritis agudas dan una curva de LAP-0 descendente, con valores ligeramente elevados en los tres primeros días ($p > 0,05$, no diferencia significativa) y entre los 9 y 12 días de evolución ($p < 0,001$, diferencia altamente significativa). (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

-los riñones enfermos afectados de pielonefritis aguda, dan una curva de LAP-0 primero ascendente y luego descendente, con valores ligeramente elevados en los tres primeros días ($p < 0,001$, diferencia altamente significativa) y que se mantienen hasta el día 24 de enfermedad; los valores más elevados se consiguen entre los días 15 y 21 de evolución ($p < 0,001$, diferencia altamente significativa).

-al comparar las dos curvas (Cuadro 60), los riñones enfermos dan unos valores de LAP-0 más elevados y más duraderos (el riñón sano normaliza su LAP-0 alrededor del 12º día, mientras que el riñón enfermo lo hace sobre el 27º día).

En el Cuadro 61 se resumen las diferencias globales de LAP-0 en las pielonefritis agudas instauradas sobre riñones sanos o enfermos. Puede verse que el aumento de LAP-0 consecutivo a las pielonefritis agudas en riñones previamente dañados es más frecuente, más precoz, más elevado y más duradero que en las pielonefritis agudas en riñones sanos.

CUADRO 59.- PIELONEFRITIS AGUDAS -Riñón sano-

CASO N.º	COCIENTES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
16				0,3		2,4							
21	0,2		1,4	0,4	1,4	0,3		0,2					
22	0			2		0,4							
23	6,4	0,9	1	1,2	0,5	0,2			0,2				
27	1,4	0,4	0,6	1,7	1,1	0,4		1,3					
28	0,7	0,4	1,4	0,8	1,4	0,4							
29	0,1	0,6		0,8	0,5	0,6							
33	0,4	0,9	0,6	1,5	3,8								
35	0,2	1,4	0,9				0						
36				0	0,4	0,3		0,1					
39	0			0			0,3		0,2			0	
40		0,3	0,1	0,1	0,1	0,3	0,1						
43	0	0			0,4			2	0,4				
49	3,5	2,3	1,8	1,3	0,4		0,8						
TOTAL	12,7	7,4	6,4	8,8	10,9	3,7	4,3	3,6	0,7	0,4			
MEDIA	1,27	0,7	0,9	1,1	0,84	0,5	0,7	0,9	0,2	0,2		0	

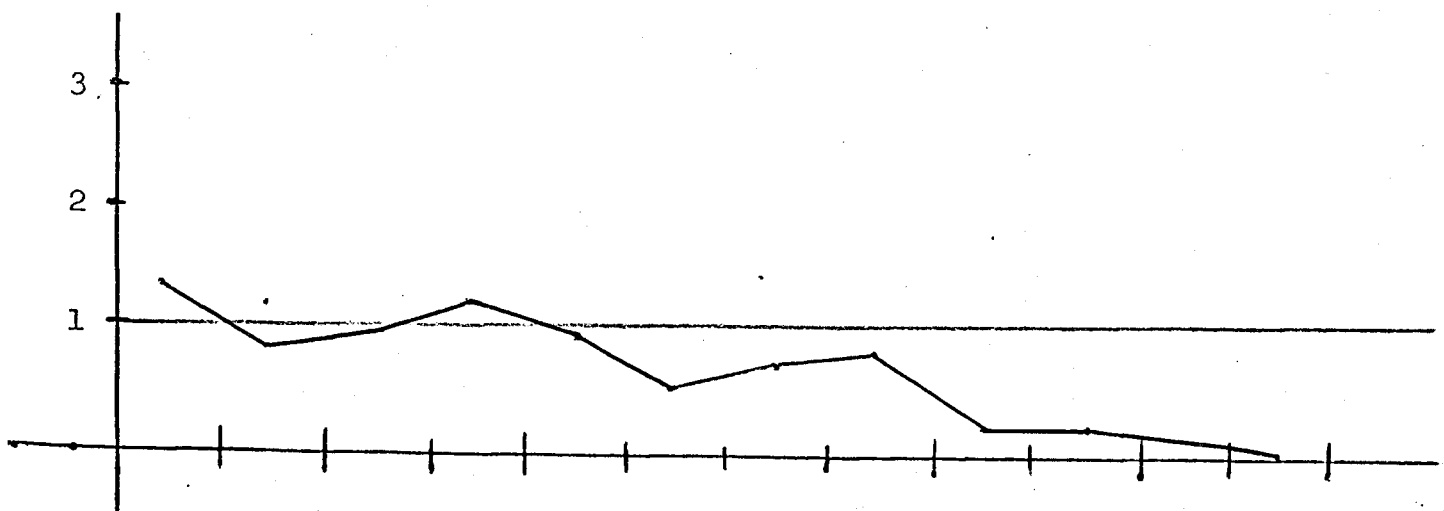
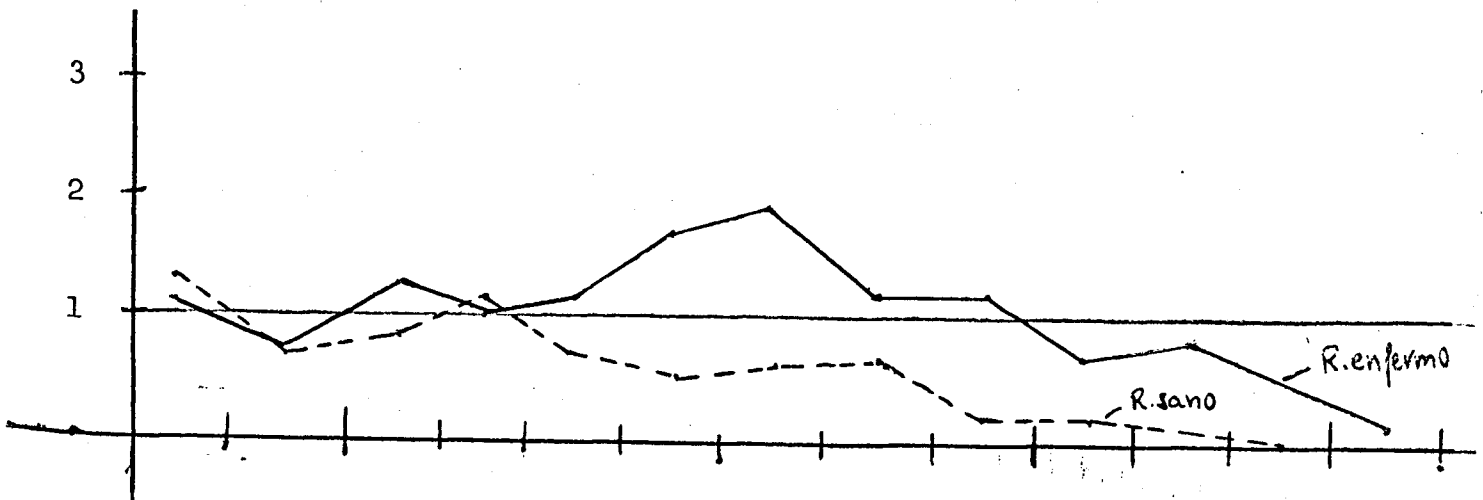
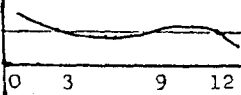
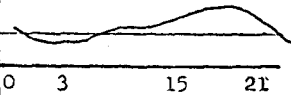


FIGURA N.º 59

CUADRO 60.- PIELONEFRITIS AGUDAS -Riñón enfermo-

CASO N.º	COCIENTES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
17	0,9	0,4						1,2		0,1			
18	0,1	0,1	0,8		1,6	0,9		0,6	0,1	0,1	0,6		
19	0,1	0,7	0,3	0	1,2	1,4	2,3	0,2	0,4				0
20	0,6	0,5	1,8	0,5	0,8	1,2	0,5	0	0	0			
24	2		0										
25	0,5	0,4	0,5	0,9	0,2								
26	0,3	0,6	0,7	0,3		2,1			0				
30	0	2,1		1,4	2,6	2,8	1,6	4,1	1,2	2,8	0,7		0,4
31	2,3												
32	0,9		0,9	2,3	2,8	4,7		1,2					
34		1,1	1,7	1,7	0	0	8,2		5,3	0,5	1,2		
37	0,9	0,4	4,4	2,6	0,1	0,8	0,2		0,8				
38	0,8												
41					0,7	0,8	0,4						
42	1,1												
44	2,7		0										
45	2,2												
46		0,4	0,4	0,4	0,4								
47				0	0,4	2,6	0,7						
48	0,9	0,9	3,2		2,8	1,3	0,2	0,5					
TOTAL	16,3	7,6	15	10	13,6	18,6	14,1	7,8	7,8	3,5	2,5	---	0,4
MEDIAA	1,01	0,7	1,2	1,0	1,13	1,69	1,76	1,1	1,1	0,7	0,8		0,2



CUADRO 61.- <u>DIFERENCIAS LAP-O EN PIELONEFRITIS AGUDAS</u> (Riñón sano y enfermo)			
Circunstancias	Riñón sano	Riñón enfermo	↑ LAP-O Riñón enfermo
Número de casos	14	20	
↑LAP-O (en cualquier momento)	10 (71,4%)	16 (80%)	Más frecuente
↑LAP-O antes del 6º día	4/12 (33%)	7/18 (63,6%)	Más precoz
↑LAP-O después del 6º día	6/10 (60%)	9/12 (75%)	Más tardío
Gráfica y diferencia significativa	 <p>p)0,05 p<0,001</p>	 <p>p<0,001 p<0,001</p>	Más elevado Más duradero

2/ Cistitis.— Se han estudiado 16 casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 62. Se puede apreciar que:

-en 14 casos estudiados durante los 12 primeros días de enfermedad, sólo dos han presentado aumento de LAP-O ($2/14 = 14,3\%$); en los 11 estudiados después del 12º día (y que antes no habían presentado aumento de LAP-O), 6 han mostrado tal aumento ($6/11 = 54,5\%$). Por lo tanto, las cistitis elevan raramente la LAP-O en los 12 primeros días de enfermedad, y la mitad de las que no la aumenten podrán hacerlo posteriormente.

-en ninguna de las 6 determinaciones de LAP-S se ha apreciado aumento (0/6).

En el Cuadro 63 puede verse la gráfica del conjunto de cistitis. Se aprecia claramente que en los tres primeros días no aumenta la LAP-O ($p > 0,05$, no diferencia significativa), pero sí puede hacerlo ligeramente entre los días 18 y 21 ($p > 0,05$, no diferencia significativa). (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

Si se comparan los valores de LAP-O en las pielonefritis agudas y en las cistitis, se aprecia que:

-en los tres primeros días, los valores en las pielonefritis agudas son significativamente más elevados ($p < 0,05$).

-en fases posteriores, las pielonefritis agudas dan aumentos significativos mientras que las cistitis no.

En resumen, las cistitis no dan lugar en ningún momento de su evolución a una elevación significativa de la LAP-O; tampoco originan un aumento de LAP-S. Al contrario, las pielonefritis agudas sí pueden dar una elevación significativa de la LAP-O. Como norma práctica, si en una infección urinaria se demuestra un aumento de LAP-O, ello aboga a favor de un origen pielonefrítico.

CUADRO 62.-

CISTITIS (16)

Menos de 12 días

- Aumento de LAP-O : 2
- No aumento de LAP-O : 12
- Aumento de LAP-S : 0
- No aumento de LAP-S : 5

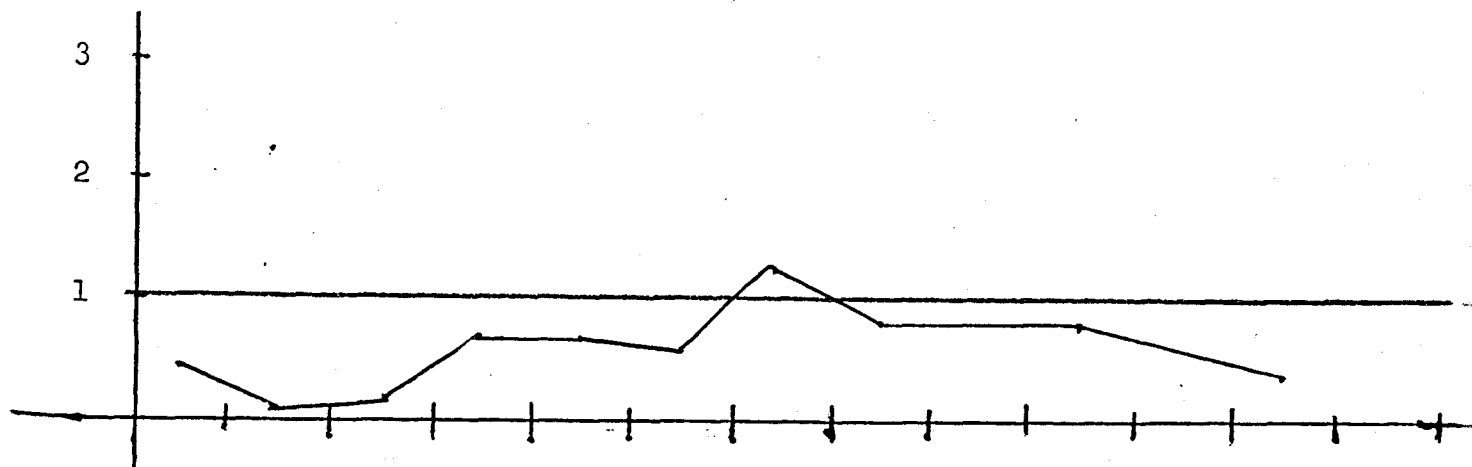
Más de 12 días

- Aumento de LAP-O : 6 (y no antes)
- No aumento de LAP-O : 5 (y no antes)
- Aumento de LAP-S : 0
- No aumento de LAP-S : 1

CUADRO 63.-

CISTITIS

CASO N.º	COCIENTES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
50	0		0	0,4	0,5	1							
51	0,5	0,2	0,2	1,3									
52	0,3		0,8	0,6	1	0,8	2,5					0,8	
53	0	0	0,6	0,8	0	0,9				0,9			
54	0		0,5										
55	0,2		0,7		0,5								
56	0	0	0,2		1,6								
57	0,3	0	0	0	0	0,3							
58	1			0									
59	1,5	0,7	0,7	1,7	1,2	0,6							
60			0	1,4	1,4	0,3							
61	0		0		0								
62	1,8		0,2	0,6									
63			0,2	0									
64						0	0	1,2		0,6		0	
65	0	0	0,4	0,9	0,9		1,4	0,4					
TOTAL	5,6	0,9	4,5	7,7	7,1	3,9	3,9	1,6	---	1,5	---	0,8	
MEDIA	0,4	0,15	0,3	0,7	0,7	0,6	1,3	0,8	---	0,75	---	0,4	



3/ Bacteriuria.- Se han estudiado 14 casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 64 . Se puede apreciar que en ningún caso se ha observado aumento de LAP-0 (0/14 = 0%).

En el Cuadro 65 puede verse la gráfica del conjunto de bacteriurias. En los tres primeros días no hay aumento de LAP-0 ($p > 0,05$, no diferencia significativa) y entre el 15º y el 18º día (intervalo con promedio máximo) tampoco ($p > 0,05$). (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

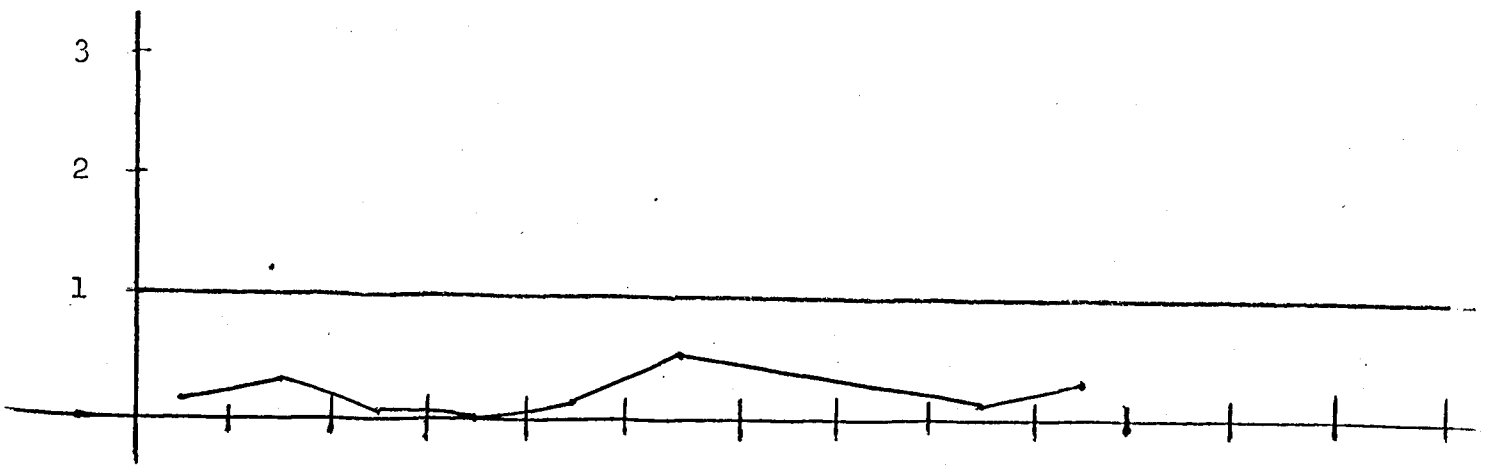
Por lo tanto, las bacteriurias no elevan la LAP-0.

CUADRO 64.- <u>BACTERIURIA (14)</u>
-Aumenta la LAP-0 : 0
-No aumenta la LAP-0 : 14
-Aumenta la LAP-S : 0
-No aumenta la LAP-S : 0

CUADRO 65.-

BACTERIURIA

CASO N.º	COCIENTES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
66			0,2		0,4	0,4			0,2	0,4			
67	0,3												
68	0	0,1											
69		0,9	0										
70	0					0,9							
71	0												
72	0,6												
73	0,3												
74	0,5	0,3		0	0	0,3							
75	0												
76	0												
77	0,2												
78	0												
79	0,9												
TOTAL	2,8	1,3	0,2	0	0,4	1,6			0,2	0,4			
MEDIA	0,2	0,4	0,1	0	0,2	0,53			0,2	0,4			



4.5.1.3.- Tumores renales.

1/ Tumor de Wilms.- Se ha estudiado un sólo caso (N.º 80). En la descripción detallada del mismo (página 359) puede apreciarse la gráfica de valores de LAP-O; no se ha encontrado ninguno elevado.

Por lo tanto, en el único tumor renal que se ha estudiado no ha habido aumento de LAP-O (0/1) , pero no se pueden extraer conclusiones generales.

4.5.1.4.- Esclerosis renal.

1/ Pielonefritis crónica.- Se han estudiado 13 casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 66. Se puede apreciar que:

-en 11 de los 13 casos no ha habido aumento de LAP-O

-en los dos casos restantes sí se ha elevado la LAP-O (2/13 = 15,4%), pero sólo de manera ligera o medianamente elevada

-si se comparan los valores máximos de cada caso (Cuadro 67) con el grupo normal, no se aprecia diferencia significativa ($p > 0,05$). (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

-en las cuatro ocasiones que se ha determinado la LAP-S no se han apreciado aumentos de sus valores.

Por lo tanto, las pielonefritis crónicas no suelen aumentar la LAP-O ni la LAP-S.

CUADRO 66.- PIELONEFRITIS CRONICAS (13)

- Aumenta la LAP-O: 2 (15,4%)
- No aumenta la LAP-O: 11 (84,6%)
- Aumenta la LAP-S: 0
- No aumenta la LAP-S: 4

CUADRO 67.- PIELONEFRITIS CRONICAS

N.º CASO	Valor máximo Cociente LAP-O
6	0,2
8	0,3
9	0
11	0,2
12	0
13	0,9
14	0
15	0,2
81	(1,1)
82	(2,2)
83	1
84	0,6
85	0,9
TOTAL	7,6
MEDIA	0.58

4.5.1.5.- Nefropatías con base inmunológica.

1/ Glomerulonefritis aguda.- Se han estudiado dos casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 68. Se puede apreciar que:

-en el único caso estudiado en los 21 primeros días, y coincidiendo con la fase de insuficiencia renal aguda, hay aumento de LAP-O (1/1)

-en ninguno de los dos casos estudiados a partir del 21º día se ha apreciado aumento de LAP-O (0/2)

-en una determinación de LAP-S practicada en los 21 primeros días se ha apreciado un valor elevado (1/1).

En este grupo no se pueden extraer conclusiones dado el pequeño número de casos.

CUADRO 68.- GLOMERULONEFRITIS AGUDAS (2)	
Menos 21 días	-↑ LAP-O : 1 -no ↑LAP-O : 0 -↑ LAP-S : 0 -no ↑LAP-S : 0
Más 21 días	-↑ LAP-O : 0 -no ↑ LAP-O : 2 -↑ LAP-S : 1 -no ↑ LAP-S : 0

2/ Glomerulonefritis focal.- Se han estudiado 8 casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 69. Se puede apreciar que:

-hay aumento de LAP-O en la mitad de los casos (4/8)

-en las tres determinaciones de LAP-S verificadas, dos han dado valores elevados (2/3)

En el caso N.º 88 no puede establecerse el "principio" de la enfermedad pues la microhematuria es perisistente; en su evolución se aprecian agujas de LAP-O sin relación con la clínica, VSG, proteinuria ni hematuria.

En el Cuadro 70 se representa la gráfica global de los 7 casos restantes. En los tres primeros días se puede apreciar un ligero aumento de LAP-O ($p > 0,05$, no diferencia significativa), que se va normalizando paulatinamente. (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

Por lo tanto las glomerulonefritis focales pueden o no elevar la LAP-O; en el caso de que lo hagan, esto ocurre en los tres primeros días del brote (ligeramente y no significativo) y la curva evolutiva será descendente; pueden reaparecer picos de LAP-O, en especial si la microhematuria es persistente; la LAP-S puede elevarse.

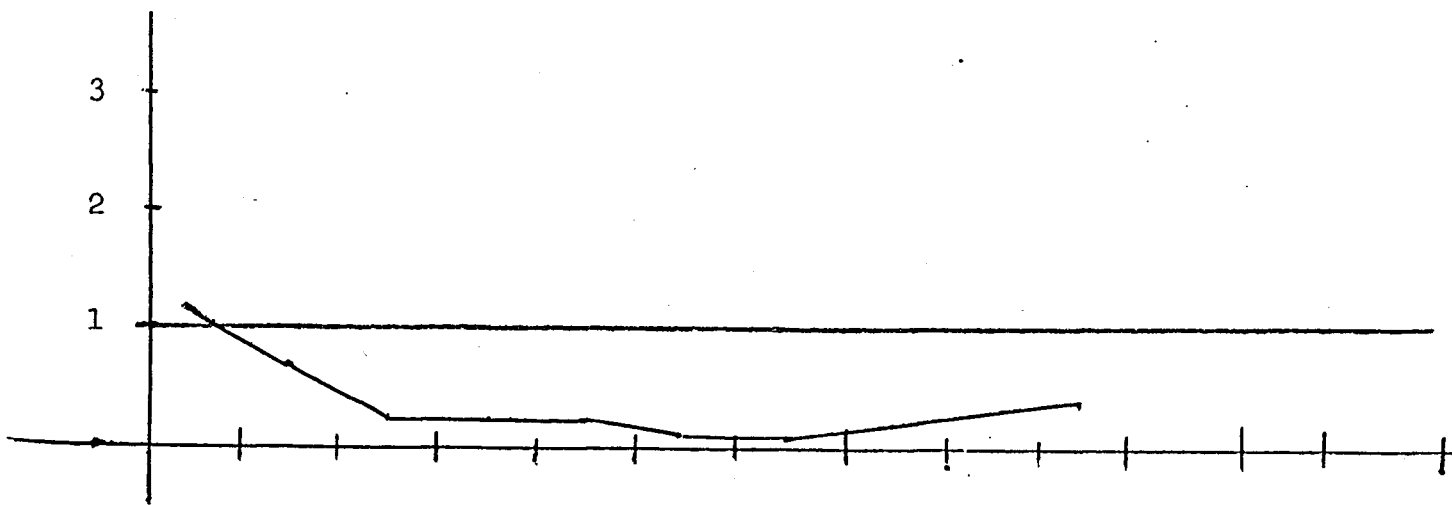
CUADRO 69.- NEFRITIS FOCALES (7)

-Aumenta la LAP-O : 4
-No aumenta la LAP-O : 4
-Aumenta la LAP-S : 2
-No aumenta la LAP-S : 1

CUADRO 70.-

NEFRITIS FOCALES (Excepto Caso N.º 88)

CASO N.º	COCIENTES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
89	0,5		0			0,2	0,4						
90	2												
91	0	0,3								0,5			
92	0	0	0,3	0		0							
93	0,2	0		0	0,4	0,4							
94	3,2	1,1	0	1,4	0,2	0	0						
95	2,1	2,1	1,1	0,1									
TOTAL	8,0	3,5	1,4	1,5	0,6	0,6	0,4			0,5			
MEDIA	(1,1)	0,7	0,3	0,3	0,3	0,15	0,2			0,5			



3/ Sdr. Nefrótico Primario.- Se han estudiado 10 casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 71 . Se puede apreciar que:

-en todos los casos estudiados hay aumento de LAP-O (10/10 = 100%)

-en ninguna de las dos determinaciones practicadas de LAP-S se encuentran cifras elevadas (0/2)

Por lo tanto, todos los síndromes nefróticos primarios aumentan la LAP-O y ninguno la LAP-S.

En el Cuadro 72 puede verse la gráfica promedio. En ella se aprecia que en los tres primeros días se encuentran los valores de LAP-O más elevados (muy elevados, $p < 0,005$, diferencia muy significativa); después van descendiendo paulatinamente pero persisten elevadas hasta el 18º-24º día. (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

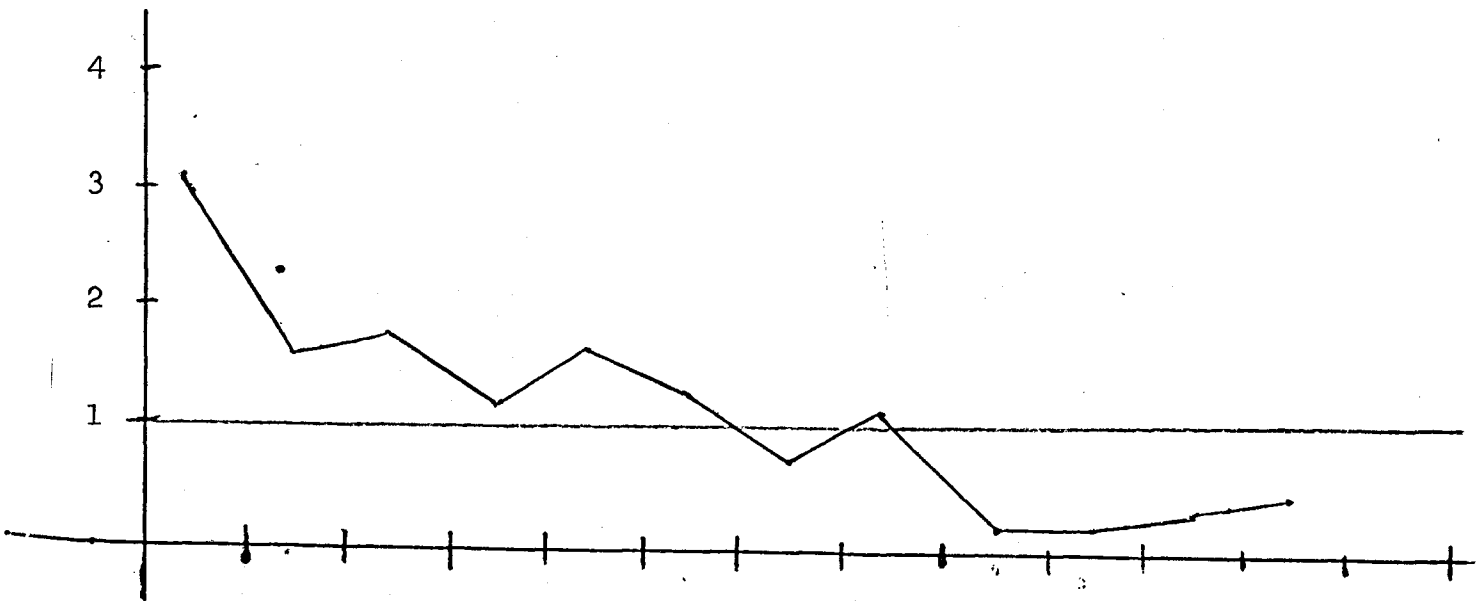
CUADRO 71.- SINDROME NEFROTICO PRIMARIO (10)

- Aumenta la LAP-O : 10
- No aumenta la LAP-O : 0
- Aumenta la LAP-S : 0
- No aumenta la LAP-S : 2

CUADRO 72.-

Sdr. NEFROTICO PRIMARIO

CASO N.º	COCIENTES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
96	0,3	0,3	2,1	1,5	6	0,2	0,4	0,8	0,3				
97	14,1	2,7	2,7	2,1	1,4	0,6	0,6	4	0	0,5	0,7	0,5	
98	1	1,3	0,5		0					0,2			
99	0	1,8	1,1		0,2								
100		2		1	0,3		0,3	0,7	0,7				
101	1,8												
102		1,9	0,9	0,9	0,9	1,2		0,4					
103	2,1	2,3	2,9	0,9	2,3	4,4	1,6	0	0	0	0		
104	1,8												
105		1	1,3	0,3	1,1	0,3							
TOTAL	21,1	11,3	11,5	6,7	12,2	6,7	2,9	5,9	1,0	0,7	0,7	0,5	
MEDIA	3,01	1,41	1,64	1,12	1,53	1,3	0,7	1,18	0,25	0,23	0,35	0,5	



4/ Sdr. Nefrótico secundario.- Se han estudiado 5 casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 73 . Se puede apreciar que:

-en todos los casos estudiados hay aumento de LAP-O (5/5)

-en ninguna de las 4 determinaciones practicadas de LAP-S se encuentran cifras elevadas (0/4)

Por lo tanto, todos los síndromes nefróticos secundarios aumentan la LAP-O y ninguno la LAP-S.

En el Cuadro 74 puede verse la gráfica promedio. En ella se aprecia que:

-en los tres primeros días la excreción de LAP-O está aumentada ($p < 0,005$, diferencia muy significativa) (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

-posteriormente los valores son ascendentes, alcanzando el máximo entre el 6º y 15º día (valor muy elevado, $p < 0,001$, diferencia altamente significativa).

-después los valores descienden, pero no uniformemente sino dando picos de LAP-O.

Al considerar globalmente los síndromes nefróticos primarios y secundarios (Cuadro 75), se aprecia que:

-en todos los síndromes nefróticos hay aumento de LAP-O (15/15 = 100%)

-en ninguna de las 6 determinaciones de LAP-S se encuentran cifras elevadas (0/6)

En el Cuadro 74 puede verse la imagen comparativa de ambas gráficas promedio. En ella se aprecia que:

-los síndromes nefróticos primarios dan los valores máximos (muy elevados) en los tres primeros días, y los secundarios los dan (también muy elevados) entre el 6º y 15º día

-los síndromes nefróticos secundarios tienen una evolución más duradera y tórpida, dando picos de LAP-O

-si se comparan los valores obtenidos en ambos en los tres primeros días, la p es mayor de 0,05 (no hay diferencia significativa)

-si se comparan dichos valores entre los seis y quince días, la p obtenida es menor de 0,05 (diferencia significativa), siendo mayores los valores en el síndrome nefrótico secundario.

Por lo tanto, todos los síndromes nefróticos aumentan la LAP-O y ninguno la LAP-S; los primarios dan precozmente los valores máximos, mientras que los secundarios tardan algún tiempo, persistiendo sus valores elevados y apareciendo picos de LAP-O; los valores de LAP-O en los síndromes nefróticos secundarios tienden a ser mayores que en los síndromes nefróticos primarios.

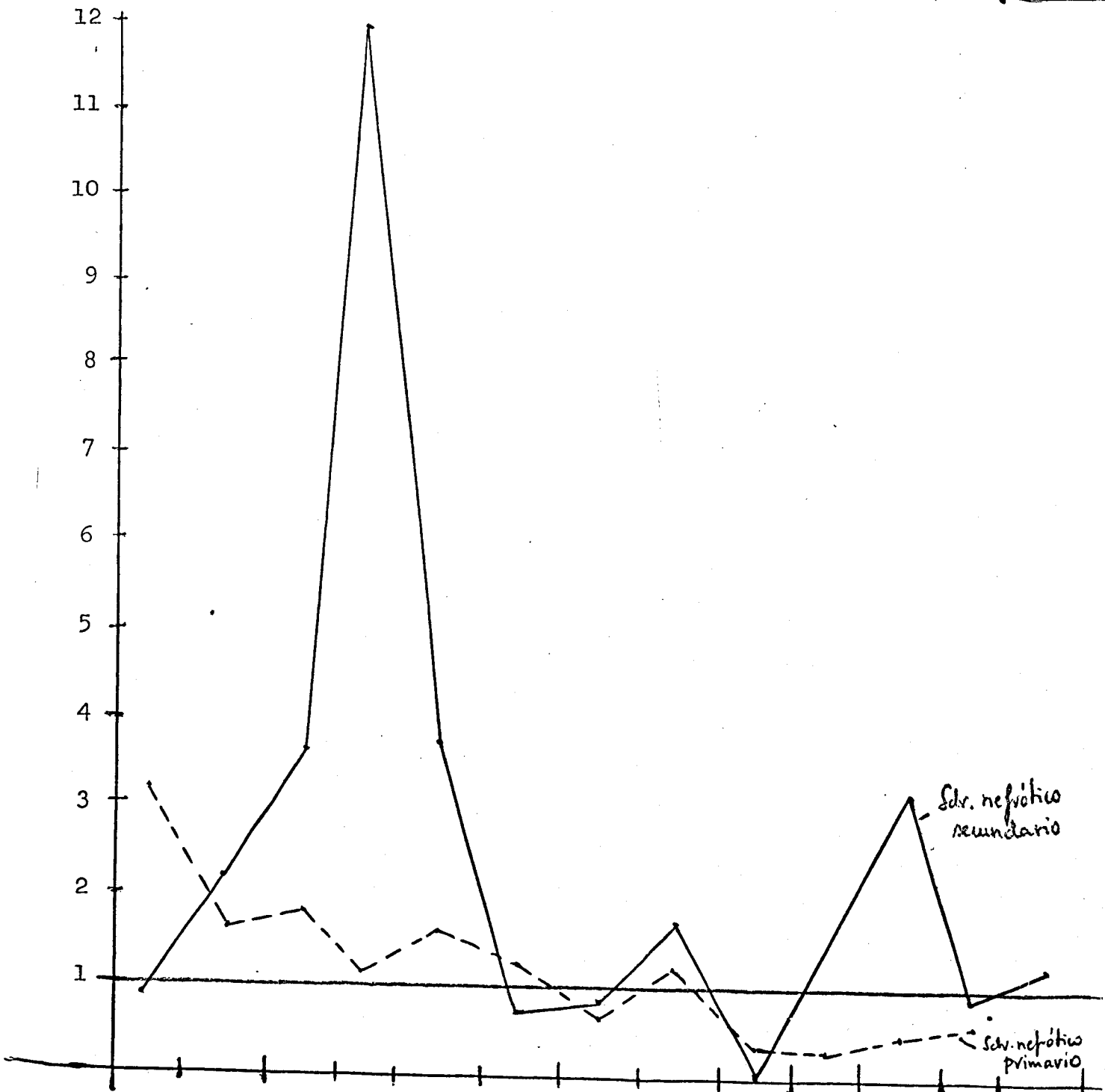
CUADRO 73.- SINDROME NEFROTICO SECUNDARIO (5)

- Aumenta la LAP-O : 5
- No aumenta la LAP-O : 0
- Aumenta la LAP-S : 0
- No aumenta la LAP-S : 4

CUADRO 74.-

Sdr. NEFROTICO SECUNDARIO

CASO N.º	COCIENTES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
106	1,4	0,5		4,4	6,9		2		0		3,1		
107	1,2	1,8	1,4	1,2	1,1								
108		3,2	3,9	0	1,2	0	0						
109	0,7	5,7	1,5	52,8	5,1	1,5	0,5	0					
110	0	0	8,4	0,6				3,2				0,9	1,3
TOTAL	3,3	11,2	15,2	59	14,3	1,5	2,5	3,2	0	---	3,1	0,9	1,3
MEDIA	0,8	(2,24)	(3,8)	(11,8)	(3,58)	0,7	0,8	(1,6)	0	---	(3,1)	0,9	(1,3)



CUADRO 75.- SINDROMES NEFROTICOS

- Aumenta la LAP-O : 15
- No aumenta la LAP-O : 0
- Aumenta la LAP-S : 0
- No aumenta la LAP-S : 6

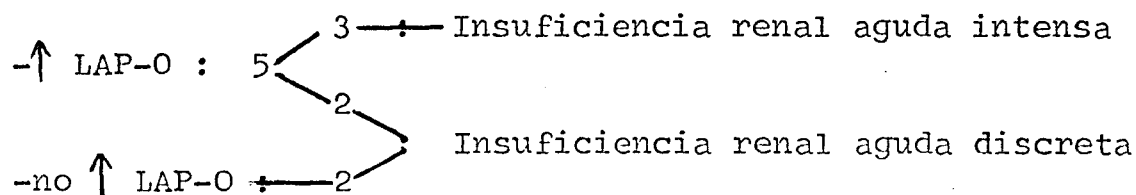
4.5.1.6.- Tubulopatías agudas.

1/ Insuficiencia renal aguda.- Se han estudiado 7 casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 76 . Se puede apreciar que en tres casos intensos y dos leves se ha encontrado aumento de LAP-O (5/7), mientras que en los otros dos casos más leves, no lo ha habido.

Por lo tanto, las insuficiencias renales agudas suelen aumentar la LAP-O si son intensas; si son discretas y poco duraderas pueden o no alterarlo.

En el Cuadro 77 puede verse la gráfica promedio. En ella se aprecia que en los tres primeros días se encuentran los valores de LAP-O más elevados (medianamente elevados; $p < 0,001$, diferencia altamente significativa), que después descienden paulatinamente y alcanzan la normalidad a partir de 15º día.

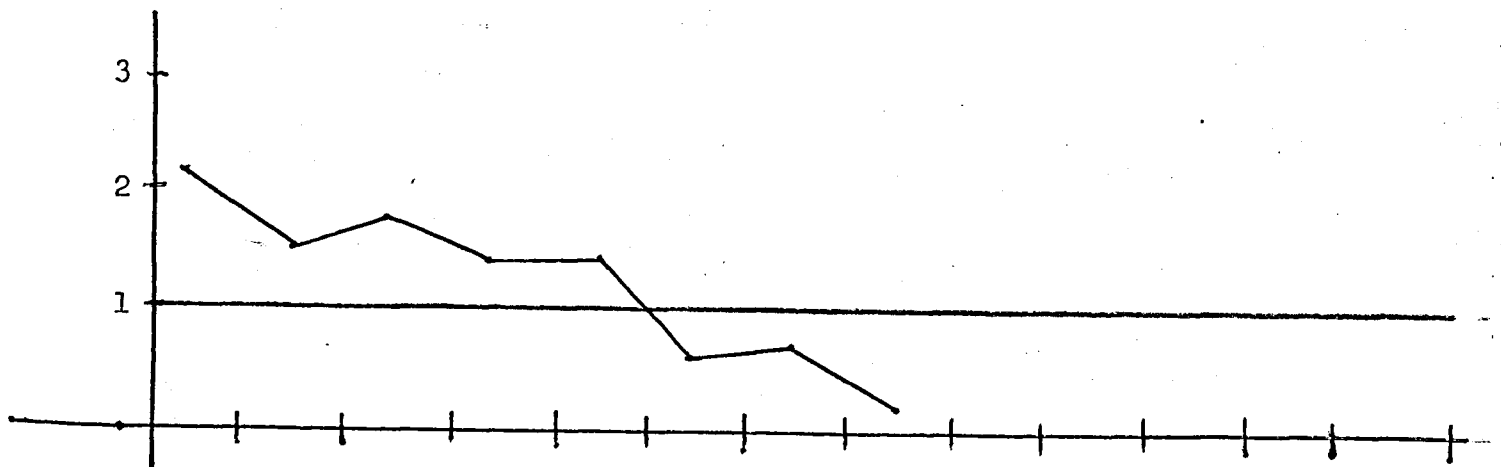
CUADRO 76.- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA



CUADRO 77 .-

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

CASO N.º	COCIENTES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
111	0,4												
112	6,8	1	2,5	1,6	0,6	0							
113	0,6	1,4	1,6	0									
114	1,5	2,2	1,9	2,9	2	1,1	0,7	0,2					
115		0,8	0,6	0,6									
116	2												
117	1,1												
TOTAL	12,4	5,4	6,6	5,1	2,6	1,1	0,7	0,2					
MEDIA	(2,1)	(1,4)	(1,7)	(1,3)	(1,3)	0,6	0,7	0,2					



INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

2/ Hidronefrosis aguda.- Se han estudiado 14 casos. Los resultados se encuentran resumidos en el Cuadro 78 . Se puede apreciar que:

-en todos los casos estudiados hay aumento de LAP-O (14/14 = 100%)

-en ninguna de las dos determinaciones practicadas de LAP-S se han encontrado cifras elevadas (0/2)

Por lo tanto, las hidronefrosis agudas aumentan la LAP-O y no la LAP-S.

En el Cuadro 79 puede verse la gráfica promedio. En ella se aprecia que:

-en los tres primeros días la excreción de LAP-O da un valor ligeramente elevado ($p < 0,05$, diferencia significativa). (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

-posteriormente la curva es ascendente, alcanzando entre el tercero y 12º día los valores más elevados (medianamente elevados, $p < 0,001$, diferencia altamente significativa)

-después descienden paulatinamente hasta normalizarse a partir del 24º día.

Aparece, por lo tanto, una curva semejante a la de la insuficiencia renal aguda, pero con una fase previa ascendente (instauración progresiva del sufrimiento tubular).

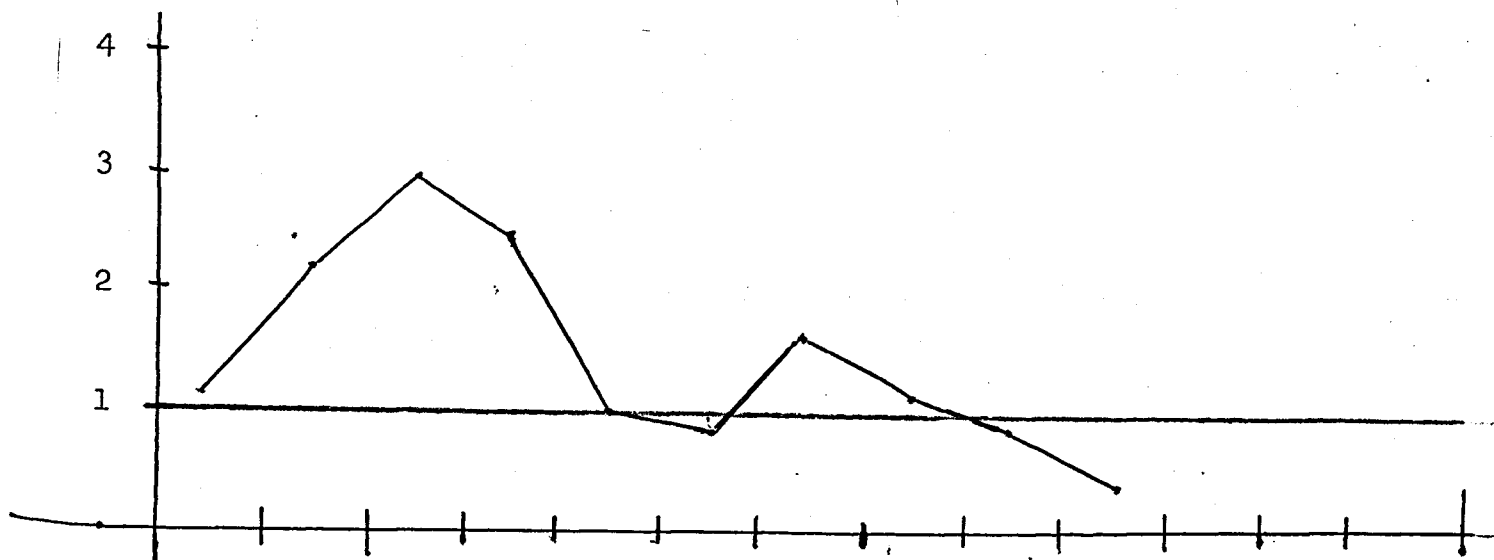
CUADRO 78.- HIDRONEFROSIS AGUDA (14)

-Aumenta la LAP-O : 14
-No aumenta la LAP-O : 0
-Aumenta la LAP-S : 0
-No aumenta la LAP-S : 2

CUADRO 79.-

HIDRONEFROSIS AGUDA

CASO N.º	COCIENTES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
7	0,6	0,7	5,8					2,4					
9	7,3	11,5	5,3	3,3	0								
15	0	0,4	2,1	0,4									
32	0,9		0,9	2,3									
118	0	0,5	3,7	0,9									
119	1,7	2,9	7	2,9	0,6	1,1	1,3	1,1	0,3	.1			
120	1,9	0,9	0,9	3,7	3,4	0,9	4,2	0,4					
121	0,4	2,3	1,2	5,1	2,1	0,7	0						
122	0,4	0,4	1,4	3,7	0,4					0,2			
123	0,6	1,4	1,2	3	0	0							
124	1,1	1,8	5,1	0,6	2,1	2,4	0	0,5	1,5	0			
125	0,7	0,2	3,3		0,9								
126	0	3,8	0,5	0	0,4								
127	0,4	1,4	3,7	3	0,4	0							
TOTAL	16,0	28,2	42	28,9	10,3	5,1	5,5	4,4	1,8	1,2			
MEDIA	1,14	2,17	3	2,41	1,0	0,8	1,38	1,1	0,9	0,4			



4.5.1.7.- Yatrogenia.

1/ Pielografía.- Se han estudiado 42 exploraciones pielográficas. Los resultados se resumen en el Cuadro 80 . Como puede apreciarse, en ninguna ocasión ha habido aumento de LAP-0 ($0/42 = 0\%$). La p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa. (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

Por lo tanto, la Pielografía no aumenta la LAP-0.

2/ Cistografía.- Se han estudiado 35 exploraciones cistográficas. Los resultados se resumen en el Cuadro 81 . Como puede apreciarse, en ninguna ocasión ha habido aumento de LAP-0 ($0/35 = 0\%$). La p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa.

Por lo tanto, la Cistografía no aumenta la LAP-0.

3/ Gammagrafía renal.- Se han estudiado 2 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 82 . En ninguno de ellos ha habido aumento de LAP-0 ($0/2$). No es valorable estadísticamente.

4/ Cistoscopia.- Se han estudiado 4 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 83 . Como puede apreciarse, sólo en un caso ha habido aumento de LAP-0 ($1/4$), y globalmente la p es mayor de 0,05, por lo que no hay diferencia significativa.

Por lo tanto, las cistoscopias no tienden a elevar la LAP-0, aunque pueden hacerlo.

CUADRO 80.-INFLUENCIA DE LA PIELOGRAFIA EN LA LAP-0

CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
3	0	0
11	0,2	0
12	0	0
13	0	0
18	---	0,1
19	---	0,1
20	1,2	0,5
23	1,2	0,5
27	0,4	0,6
28	1,4	0,8
29	0,8	0,5
34	1,7	0
35	1,4	0,9
36	0,4	0,3
39	0,2	0
40	---	0,3
41	0,7	0,8
46	0,4	0,4
47	0	0,4
49	0,4	0,8
50	---	0
51	0,2	0,2
52	0,3	0,8
53	0	0,6
57	0	0
65	0	0
74	0,3	0
80	---	0,6
82	2,2	0
84	0,3	0,6
85	0,9	0,7
88	0,3	0
95	1,1	0,1
114	0,7	0,2
120	0,4	0
124	1,5	0
142	1	0,3
144	---	0,3
147	1,3	0,6
153	0	0,2
174	0,2	0
187	0,4	0,4

CUADRO 81.-INFLUENCIA DE LA CISTOGRAFIA EN LA LAP-O		
CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
3	0	0
7	---	0,6
10	0,4	0
11	0,2	0
12	0	0
13	0	0
18	---	0,1
19	0,1	0,7
19 bis	2,3	0,2
20	1,2	0,5
23	1,2	0,5
27	0,4	0,6
34	0	0
35	1,4	0,9
36	0,3	0,1
37	---	0,9
40	0,1	0,1
43	2	0,4
46	0,4	0,4
50	0	0
52	0,3	0,8
53	0,6	0,8
57	0	0
60	1,4	0,3
65	0	0
74	0,3	0
82	2,2	0
83	---	1
84	0,3	0,6
85	0,9	0,7
88	0,3	0
120	0,4	0
147	1,3	0,6
159	---	0
174	0,2	0

CUADRO 82.- GAMMAGRAFIA RENAL Y LAP-0		
CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
37	0,9	0,4
69	---	0,9

CUADRO 83.- CISTOSCOPIA Y LAP-0		
CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
2	---	0
3	0,2	.2
37	0,1	0,8
56	0	0,2

5/ Intervenciones quirúrgicas.-

a.- Biopsia renal.- Se han estudiado 8 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 84 . Como puede apreciarse, sólo en un caso hay aumento de LAP-O (1/8). Globalmente, la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa. (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

Por lo tanto, las biopsias renales no suelen aumentar la LAP-O.

b.- Nefrectomía.- Se han estudiado 4 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 85 . Como puede apreciarse; en ningún caso ha habido aumento de LAP-O (0/4). Globalmente la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa.

Por lo tanto, las nefrectomías no aumentan la LAP-O.

c.- Intervención antirreflujo.- Se han estudiado 10 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 86 . Como puede apreciarse, sólo en un caso ha habido aumento de LAP-O (1/10 = 10%). (Además, este niño había presentado una infección urinaria 30 días antes). Globalmente la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa.

Por lo tanto, las intervenciones antirreflujo no suelen elevar la LAP-O.

d.- Circuncisión.- Se han estudiado 5 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 87 . Como puede apreciarse, en ninguno de los cinco casos ha habido aumento de LAP-O (0/5). Globalmente, la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa.

Por lo tanto, las circuncisiones no elevan la LAP-O.

e.- Intervención de hipospadias.- Se han estudiado 7 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 88 . Como puede apreciarse, en ninguno de los siete casos

CUADRO 84.- BIOPSIA RENAL Y LAP-0		
CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
65	0,9	0,9
88	3,4	0,2
93	1,4	0,2
102	1,2	0,4
128	0	0
153	0,3	0,2
194	0,7	0,3
197	0	1,4

CUADRO 85.- NEFRECTOMIA Y LAP-0		
CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
5	0,2	1
80	---	0,6
83	1	0,6
129	---	0,7

CUADRO 86.- INTERVENCION ANTIRREFLUJO Y LAP-0		
CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
7	---	0,6
9	0,2	0,2
10	0	0,2
12	0,4	0,7
14	0	0,4
15	0,2	0
118	0	0
120	0,4	1,9
126	---	0
127	---	0,4

CUADRO 87.- CIRCUNCISION Y LAP-0		
CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
130	---	0,5
131	---	0
132	---	0,2
133	---	0,2
134	---	0

CUADRO 88.- INTERVENCION HIPOSPADIAS Y LAP-0		
CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
135	---	0,5
136	0,4	0
137	---	0,4
138	---	0,6
139	0	0,4
140	---	0,5
141	---	0

ha habido aumento de LAP-O (0/7). Globalmente la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa.

Por lo tanto, las intervenciones de hipospadias no elevan la LAP-O.

f.- Meatotomía.- Se ha estudiado un sólo caso. Los cocientes pre y post-meatotomía han sido, respectivamente, 1 y 0,3. No se pueden obtener conclusiones estadísticas.

g.- LitECTomía.- Se ha estudiado un sólo caso. Los cocientes pre y post-litECTomía han sido, respectivamente, 0,4 y 1,1. No se pueden obtener conclusiones estadísticas.

h.- Intervención de estenosis pieloureteral.- Se han estudiado 2 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 89. Como puede apreciarse, en ninguno de los dos casos se ha presentado aumento de LAP-O (0/2). Globalmente, la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa.

Por lo tanto, las intervenciones en la unión pieloureteral no suelen elevar la LAP-O.

i.- Formación de una vejiga ileal con ileostomía.- Se ha estudiado 1 sólo caso, siendo el cociente después de la intervención de 0,7. No se pueden obtener conclusiones estadísticas.

Si se resumen los resultados obtenidos de acuerdo con el nivel anatómico de la intervención (Cuadro 90), se aprecia que:

-en las nueve intervenciones con lesión directa del parénquima renal, dos han presentado aumento de LAP-O (2/9)

-en las 30 intervenciones sin lesión del parénquima renal, sólo una ha presentado aumento de LAP-O (1/30 = 3,3%). (Además, este niño había padecido una infec-

CUADRO 89.- INTERVENCION ESTENOSIS PIELOURETERAL Y LAP-O		
CASO N.º	COCIENTE	
	ANTES	DESPUES
123 .	---	0,6
123 bis	3	0

CUADRO 90.- <u>LAP-O según el NIVEL DE LA INTERVENCION</u>	
<u>PARENQUIMA RENAL</u>	
-biopsia renal	-Aumento LAP-O : 2
-litectomía	-no Aumento LAP-O : 7
<u>VIAS EXCRETORAS</u>	
-nefrectomía	
-antirreflujo	
-circuncisión	-Aumento LAP-O : 1
-hipospadias	-no Aumento LAP-O : 29
-meatotomía	
-estenosis pieloureteral	
-vejiga ileal	

ción urinaria 30 días antes)

-no obstante, el aumento de LAP-O en estos tres casos no ha sido significativo ($p > 0,05$).

Por lo tanto, las intervenciones directas sobre el riñón con lesión de su parénquima pueden presentar aumento de LAP-O, mientras que las intervenciones sobre las vías excretoras no suelen hacerlo.

6/ Tratamiento con Gentamicina o Kanamicina.-

Estos dos antibióticos nefrotóxicos se han administrado a las dosis habituales: la Gentamicina a 3 mgr/kgr/día y la Kanamicina a 15 mgr/kgr/día, ámbas repartidas en dos dosis diarias y por vía intramuscular.

Se han estudiado 30 casos (14 con riñones sanos y 16 con riñones enfermos) a los que se ha administrado diariamente un antibiótico nefrotóxico como profiláctico o terapéutico de su infección urinaria. En la posible elevación de la LAP-O intervienen la acción "nefrotóxica" del antibiótico (más importante en los tres primeros días) y la "no nefrotóxica" de la infección urinaria, intervención, etc.

En el Cuadro 91 se resumen los números y variaciones de la LAP-O en los 30 casos estudiados.

<u>TRATAMIENTO CON GENTAMICINA O KANAMICINA</u>			
CUADRO 91.-		(Números de los 30 casos)	
<u>RIÑONES SANOS</u> (Pielografía N)	↑ LAP-O antes trat.: 27,28,49		SI: 23,35
		< 3 días	NO 33,39,40, 51,52,56, 65 y 128
	↑ LAP-O después tratamiento:		SI: 21
		4-6 días	NO 33,39,40, 51,52,56, 65 y 128
<u>RIÑONES ENFERMOS</u> (Pielografía alterada)	↑ LAP-O antes trat.: 37,114		SI: 9,85
		< 3 días	NO 43 7 83 10 118 15 125 18 127 19
	↑ LAP-O después tratamiento:		47 48
		4-6 días	SI 43,83,118, 125,127
			NO 7,10,15,18 19,47,48

En el Cuadro 92 se indica el número total de casos que sufren variación en la LAP-O. Se puede apreciar que:

-en los riñones sanos, los 8 casos que no han presentado aumento de LAP-O en los tres primeros días post-tratamiento, tampoco lo experimentan entre el 4º y 6º día

-en los riñones enfermos, de los 12 casos que no han presentado aumento de LAP-O en los tres primeros días post-tratamiento, 5 lo experimentan entre el 4º y 6º día.

Esto nos indica que, sea por la causa "nefrotóxica" o la no "nefrotóxica", los riñones enfermos tienden a presentar una elevación tardía de la LAP-O.

<u>TRATAMIENTO CON GENTAMICINA O KANAMICINA (30)</u>							
CUADRO 92.-	(Global)						
<p style="text-align: center;"><u>RIÑONES SANOS</u> (14)</p>	<p>↑ LAP-O antes trat.: 3</p> <table style="border-collapse: collapse; margin-left: 20px;"> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 10px;">↑ LAP-O después tratamiento:</td> <td style="padding: 0 10px;">< 3 días</td> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">SI: 2 NO: 8</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 10px;"></td> <td style="padding: 0 10px;">4-6 días</td> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">SI: 1 NO: 8</td> </tr> </table>	↑ LAP-O después tratamiento:	< 3 días	SI: 2 NO: 8		4-6 días	SI: 1 NO: 8
↑ LAP-O después tratamiento:	< 3 días	SI: 2 NO: 8					
	4-6 días	SI: 1 NO: 8					
<p style="text-align: center;"><u>RIÑONES ENFERMOS</u> (16)</p>	<p>↑ LAP-O antes trat.: 2</p> <table style="border-collapse: collapse; margin-left: 20px;"> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 10px;">↑ LAP-O después tratamiento:</td> <td style="padding: 0 10px;">< 3 días</td> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">SI: 2 NO: 7 ± 5</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 10px;"></td> <td style="padding: 0 10px;">4-6 días</td> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;">SI: 5 NO: 7</td> </tr> </table>	↑ LAP-O después tratamiento:	< 3 días	SI: 2 NO: 7 ± 5		4-6 días	SI: 5 NO: 7
↑ LAP-O después tratamiento:	< 3 días	SI: 2 NO: 7 ± 5					
	4-6 días	SI: 5 NO: 7					

En el Cuadro 93 se resumen los casos que han presentado aumento de LAP-0 en algún momento de su evolución, sin considerar el estado anatómico-funcional del riñón. Se puede apreciar que:

-antes del tratamiento con antibióticos nefrotóxicos ha habido aumento de LAP-0 en 5 casos de los 30 estudiados ($5/30 = 16,7\%$). Este aumento se explica exclusivamente por la causa no nefrotóxica.

-en los tres primeros días después del tratamiento con antibióticos nefrotóxicos ha habido aumento de LAP-0 en 4 casos de los 24 estudiados ($4/24 = 16,7\%$). Este aumento se explica por las causas nefrotóxicas y no nefrotóxica (aumento de LAP-0 global).

-no se consideran las variaciones de LAP-0 ocurridas entre los días 4 y 6, puesto que son predominantemente de origen no nefrotóxico.

El aumento de LAP-0 de origen nefrotóxico será la diferencia entre el aumento de LAP-0 global y el no nefrotóxico, o sea, $16,7\%$ menos $16,7\%$, lo cual es prácticamente 0.

Por lo tanto, se puede aceptar que el tratamiento con Gentamicina o Kanamicina no suele aumentar la LAP-0 en los tres primeros días.

CUADRO 93.-TRATAMIENTO CON GENTAMICINA O KANAMICINA (Cualquier riñón)		
TIEMPO	N.º CASOS ESTUDIADOS	↑ LAP-0
-Antes del Tratamiento	5	5
-Tres primeros días de tratamiento	24	4
-De 4 a 6 días de tratamiento	1	1 (4 5)
	30	

4.5.1.8.- Miscelánea.

1/ Traumatismo renal.- Se han estudiado 4 casos (Cuadro 94.). Los resultados se resumen en el Cuadro 95. Se puede apreciar que en los tres primeros días sólo uno de los cuatro casos ha presentado un aumento ligero de LAP-O (1/4). Globalmente, la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

Por lo tanto, los traumatismos renales no suelen elevar la LAP-O y si lo hacen sólo es ligeramente y en la fase aguda.

CUADRO 94.- TRAUMATISMO RENAL	
N.º	COCIENTE
CASO	0 a 3 días
143	(1,8)
144	0,3
145	0,3
146	---

CUADRO 95.- TRAUMATISMO RENAL (4)
-Aumento LAP-O : 1
-no aumento LAP-O : 3
-Aumento LAP-S : 0
-no aumento LAP-S : 0

2/ Litiasis renoureteral.- Se han estudiado 4 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 96. Se puede apreciar que:

-en ninguno de los dos casos estudiados con cálculos implantados en la pelvis renal ha habido aumento de LAP-O (0/2)

-en los dos casos estudiados con cálculos emigrando (Cólico Nefrítico) ha habido aumento de LAP-O (2/2)

-también se ha presentado aumento de LAP-O en el único caso estudiado con enclavamiento del cálculo (Hidronefrosis aguda) (1/1)

-en ninguna de las dos determinaciones de LAP-S se ha apreciado elevación (0/2)

Por lo tanto, los cálculos implantados en la pelvis no aumentan la LAP-O, mientras que sí lo hacen los que emigran o estan enclavados; las nefrolitiasis no aumentan la LAP-S.

CUADRO 96.- LITIASIS RENOURETERAL

<u>Cálculo en pelvis</u>	-Aumento LAP-O : 0
(2)	-no aumento LAP-O : 2
	-Aumento LAP-S : 0
	-no aumento LAP-S : 1
<u>Cálculo emigrando</u>	-Aumento LAP-O : 2
(2)	-no aumento LAP-O : 0
	-Aumento LAP-S : 0
	-no aumento LAP-S : 0
<u>Cálculo enclavado</u>	-Aumento LAP-O : 1
(Hidronefrosis aguda)	-no aumento LAP-O : 0
(1)	-Aumento LAP-S : 0
	-no aumento LAP-S : 1

3/ Tubulopatías metabólicas.- Se han estudiado 4 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 97. Se puede apreciar que en tres de los cuatro casos ha habido en algún momento aumento de LAP-O (3/4), mientras que en otras determinaciones el valor es normal; en el 4º Caso sólo se ha efectuado una determinación que ha sido normal.

Por lo tanto, las tubulopatías metabólicas suelen cursar con picos de LAP-O.

4/ Hematuria recidivante.-- Se ha estudiado un sólo caso. Se puede apreciar que no hay aumento de LAP-0 (0/1). No se pueden obtener conclusiones estadísticas.

CUADRO 97.- TUBULOPATIA METABOLICA (4)

-Aumento LAP-0 : 3
-no aumento LAP-0 : 1
-Aumento LAP-S : 0
-no aumento LAP-S : 0

4.5.2.- Enfermos controles.

4.5.2.1.- Infecciones urinarias.-

1/ Pielonefritis agudas.- Se han estudiado 13 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 98. Se puede apreciar que ninguno de los casos ha presentado aumento de LAP-0 ($0/13 = 0\%$). Globalmente, la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa. (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104).

CUADRO 98.- PIELONEFRITIS AGUDAS	
Caso	Valor máximo
154	0,4
155	0,3
156	0,4
157	0,2
158	0,2
159	0
160	0
161	0,3
162	1
163	0,7
164	0
165	0
166	0

2/ Cistitis.- Se han estudiado 12 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 99. Se puede apreciar que ninguno de los casos ha presentado aumento de LAP-0 (0/12 = 0%). Globalmente, la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa. La única determinación de LAP-S practicada tampoco ha dado un valor elevado (0/1).

CUADRO 99.-	
CISTITIS	
Caso	Valor Máximo
167	0
168	0,3
169	0,6
170	0,6
171	0,2
172	0,9
173	0,2
174	0,2
175	0
176	0
177	0,3
178	0,4

4.5.2.2.- Esclerosis renal.-

1/ Pielonefritis crónicas.- Se han estudiado 9 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 100. Se puede apreciar que ninguno ha presentado aumento de LAP-0 (0/9). Globalmente, la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa.

En ninguna de las dos determinaciones practicadas de LAP-S se han observado valores elevados (0/2).

CUADRO 100.- PIELONEFRITIS CRONICA	
Caso	Valor Máximo
179	0,8
180	0,4
181	0,4
182	0,3
183	0,7
184	0
185	0
186	0,4
187	0,4

4.5.2.3.- Nefropatías con base inmunológica.-

1/ Glomerulonefritis aguda.- Se han estudiado 4 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 101. Se puede apreciar que ninguno de los casos ha presentado aumento de LAP-O (0/4). (Ver el estudio estadístico en el Cuadro 104). Globalmente, la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa.

CUADRO 101.-	
GLOMERULONEFRITIS AGUDA	
Caso	Valor Máximo
188	0,2
189	0,4
190	0
191	0,4

2/ Glomerulonefritis focal y segmentaria.-

Se ha estudiado un sólo caso que no ha presentado aumento de LAP-O (0/1). No se pueden extraer conclusiones estadísticas.

3/ Sdr. Nefrótico primario.- Se han estudiado 11 casos. Los resultados se resumen en el Cuadro 102. Se puede apreciar que ninguno ha presentado aumento de LAP-O (0/11 = 0%). Globalmente, la p es mayor de 0,05 y no hay diferencia significativa.

La única determinación practicada de LAP-S no ha dado un valor elevado (0/1).

CUADRO 102.- SINDROME NEFROTICO PRIMARIO	
Caso	Valor Máximo
193	0,2
194	0,8
195	0,3
196	0,1
197	0
198	0,7
199	0,6
200	0,2
201	0,3
202	0,7
203	0

4/ Sdr. Nefrótico secundario.- Se ha estudiado un sólo caso que no ha presentado aumento de LAP-O (0/1). No se pueden extraer conclusiones estadísticas.

4.5.2.4.- Miscelánea.

1/ Traumatismo renal.- Se ha estudiado un sólo caso que no ha presentado aumento de LAP-O (0/1). No se pueden extraer conclusiones estadísticas.

2/ Litiasis renoureteral.- Se ha estudiado un sólo caso que no ha presentado aumento de LAP-O (0/1). No se pueden extraer conclusiones estadísticas.

4.5.2.5.- Estudio global.-

En el Cuadro 103 se resume el estudio global de todos los enfermos nefrourológicos controles. Se puede apreciar que:

-en ninguno de los 53 casos estudiados se ha presentado un aumento de LAP-O ($0/53 = 0\%$). La p siempre ha sido mayor de 0,05 por lo que no hay diferencia significativa con el grupo control

-en ninguna de las cuatro determinaciones practicadas de LAP-S se han obtenido valores elevados (0/4).

Por lo tanto, los enfermos ya curados de su proceso nefrourológico presentan cifras normales de LAP-O y de LAP-S.

En el Cuadro 104 se resumen los parámetros del estudio estadístico efectuado en los enfermos nefrourológicos.

CUADRO 103.-

ENFERMEDADES CONTROLES (53)

	PIELONEFRITIS AGUDA	CISTITIS	PIELONEFRITIS CRONICA	GLOMERULONEFRITIS AGUDA	GLOMERULONEFRITIS FOCAL	Sdr. NEFROTICO PRIMARIO	Sdr. NEFROTICO SECUNDARIO	TRAUMATISMO RENAL	LITIASIS	TOTAL	%
↑LAP-O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
no ↑LAP-O	13	12	9	4	1	11	1	1	1	53	100 %
↑LAP-S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
no ↑LAP-S	0	1	2	0	0	1	0	0	0	4	100 %

CUADRO 104

PARAMETROS ESTADISTICOS EN LOS ENFERMOS NEFROUROLOGICOS (I)

GRUPO QUE SE COMPARA				GRUPO AL QUE SE COMPARA				CONCLUSION ESTADISTICA			
AFECCION	N	\bar{X}	s	AFECCION	N	\bar{X}	s	F	t ó z	p	diff. sig.
Malformaciones apa- rato urinario	15	0,25		-Normal	128	0,36	0,32		t -	>0,05	NO
Pielonefritis agu- da, riñón sano 0 a 3 días	10	1,3	2,1	-Normal	128	0,36	0,32	44 dif.sig.	z = 0,373	>0,05	NO
Pielonefritis agu- da, riñón sano 9 a 12 días	8	1,1	0,51	-Normal	128	0,36	0,32	2,56 dif.sig.	t = 6,079	<0,001	ALTAMENTE
Pielonefritis agu- da, riñón enfermo 0 a 3 días	16	1,01	0,83	-Normal	128	0,36	0,32	6,77 dif.sig.	z = 3,387	<0,001	ALTAMENTE
Pielonefritis agu- da, riñón enfermo 15 a 21 días	19	1,7	1,9	-Normal	128	0,36	0,32	37 dif.sig.	z = 4,610	<0,001	ALTAMENTE
Cistitis 0 a 3 días	13	0,4	0,61	-Normal	128	0,36	0,32	3,58 dif. sig.	z = 0,847	>0,05	NO
Cistitis 18 a 21 días	3	1,3	1,25	-Normal	128	0,36	0,32	15,7 dif.sig.	z = 1,346	>0,05	NO
Pielonefritis agu- da 0 a 3 días	26	1,1	1,42	-Cistitis 0 a 3 días	13	0,4	0,62	5,34 dif.sig.	z = 1,906	<0,05	SI
Bacteriuria 0 a 3 días	12	0,23		-Normal	128	0,36	0,32		t -	>0,05	NO
Bacteriuria 15 a 18 días	3	0,5	0,32	-Normal	128	0,36	0,32	1,02 no dif.sig.	t = 0,905	>0,05	NO
Pielonefritis crón- ica, valor máximo	13	0,58	0,63	-Normal	128	0,36	0,32	3,906 dif.sig.	z = 0,808	>0,05	NO
Glomerulonefritis focal 0 a 3 días	7	1,14	1,25	-Normal	128	0,36	0,32	15,6 dif.sig.	z = 0,996	>0,05	NO
Sdr. Nefrótico Pri- mario 0 a 3 días	7	3,01	2,1	-Normal	128	0,36	0,32	Dif. sig.	z = 2,584	<0,005	MUY
Sdr. Nefrótico Se- cundario 0 a 3 días	4	0,83	0,62	-Normal	128	0,36	0,32	3,8 no dif.sig.	t = 2,792	<0,005	MUY
Sdr. Nefrótico se- cundario 6 a 15 días	13	6,81	3,2	-Normal	128	0,36	0,32	Dif.sig.	z = 4,834	<0,001	ALTAMENTE
Sdr. Nefrótico se- cundario 0 a 3 días	4	0,83	0,62	-Sdr. Nefrótico primario 0 a 3 días	7	3,01	2,1	Dif. sig.	z = 1,039	>0,05	NO
Sdr. Nefrótico se- cundario 6 a 15 días	13	6,81	3,2	-Sdr. Nefrótico primario 6 a 15 días	21	1,42	0,7	Dif.sig.	z = 1,949	<0,05	SI

SIGUE...

SIGUE

CUADRO 104 ^a PARAMETROS ESTADISTICOS EN LOS ENFERMOS NEFROLOGICOS (II)											
GRUPO QUE SE COMPARA				GRUPO AL QUE SE COMPARA				CONCLUSION ESTADISTICA			
AFECCION	N	\bar{X}	s	AFECCION	N	\bar{X}	s	F	t ó z	P	dif.sig.
-Insuficiencia renal aguda 0 a 3 días	6	2,1	1,1	-Normal	128	0,36	0,32	Dif.sig.	z = 3,372	<0,001	ALTAMENTE
-Hidronefrosis aguda 0 a 3 días	14	1,14	0,8	-Normal	128	0,36	0,32	Dif.sig.	z = 2,301	<0,05	SI
-Hidronefrosis aguda 3 a 12 días	39	2,63	2,27	-Normal	128	0,36	0,32	Dif.sig.	z = 6,234	<0,001	ALTAMENTE
-Antes pielografía	42			-Después pielografía	42				t -	>0,05	NO
-Antes cistografía	35			-Después cistografía	35				t -	>0,05	NO
-Antes cistoscopia	4			-Después cistoscopia	4				t = 1,905	>0,05	NO
-Antes biopsia renal	8			-Después biopsia renal	8				t -	>0,05	NO
-Antes nefrectomía	4			-Después nefrectomía	4				t = 0,333	>0,05	NO
-Antes intervención antirreflujo	10			-Después intervención antirreflujo	10				t = 1,4148	>0,05	NO
-Antes circuncisión	5			-Después circuncisión	5				t -	>0,05	NO
-Antes intervención hipospadias	7			-Después intervención hipospadias	7				t -	>0,05	NO
-Antes intervención estenosis pieloureteral	2			-Después intervención estenosis pieloureteral	2				t -	>0,05	NO
-Traumatismo renal	3	0,8	0,85	-Normal	128	0,36	0,32		z = 1,000	>0,05	NO
-Control de pielonefritis aguda	13	0,27		-Normal	128	0,36	0,32		t -	>0,05	NO
-Control de Cistitis	12	0,31		-Normal	128	0,36	0,32		t -	>0,05	NO
-Control de pielonefritis crónica	9	0,38	0,27	-Normal	128	0,36	0,32	1,4 no dif.sig.	t = 0,182	>0,05	NO
-Control de glomerulonefritis aguda	4	0,2		-Normal	128	0,36	0,32		t -	>0,05	NO
-Control de Sdr. Nefrótico primario	11	0,35		-Normal	128	0,36	0,32		t -	>0,05	NO

CUADRO 105.- CORRELACION ENTRE LA LAP-O Y LA LAP-S

N.º DETERMINACION	LAP-S (X)	LAP-O (Y)	PARAMETROS ESTADISTICOS
2	6	2	
8	6	0	
14	10	0	
15	16	2	
25	5	24	
26	15	5	
28	8	2	
35	10	6	
37	21	16	
38	13	5	
65	10	13	
73	13	0	
77	18	0	
88	32	16	N = 54
103	6	5	$\bar{X} = 13,1$
120	8	2	$\bar{Y} = 8,3$
121	15	3	$\sum x \cdot y = -29,93$
123	16	18	$\sum x^2 = 2.240,52$
127	16	13	$\sum y^2 = 8.488,38$
132	26	2	$r = -0,0068$
134	10	2	\downarrow
136	16	10	$p > 0,1$
179	42	5	\downarrow
209	10	0	No hay correlación
213	5	0	\downarrow
242	5	13	No hay dependencia entre
306	16	42	LAP-O y LAP-S
321	16	5	
335	10	78	
366	10	18	
408	16	8	
438	26	10	
450	13	8	
474	10	5	
519	18	26	
530	9	16	
576	16	0	
577	13	6	
580	16	0	
603	0	16	
681	26	0	
689	10	10	
736	5	3	
794	5	0	
797	10	0	
829	8	2	
922	8	5	
1031	16	2	
1036	10	5	
1091	26	0	
1092	21	0	
1129	2	2	
1152	16	10	
1203	2	10	

CUADRO 106.- CORRELACION ENTRE LAP-O Y HEMATURIA

NUMERO DETERMINACION	COCIENTE	PARAMETROS ESTADISTICOS
125	0,9	<p>N = 52</p> <p>Cociente \leq 1 : 33</p> <p>LAP-O normal: $\frac{33}{52} = 63,5\%$</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>"Sugiere" que la hematuria por sí sólo, no aumenta la LAP-O.</p>
289	1,3	
294	1,9	
301	0,9	
340	0,4	
379	7	
399	1	
404	2,5	
406	1,6	
423	0,6	
425	0	
479	4,1	
501	0	
549	0,7	
558	2,9	
569	1,4	
572	1,1	
585	0,5	
586	0,9	
589	0,2	
592	0,2	
602	1	
607	0,2	
611	0,2	
616	5,6	
621	1,7	
625	0	
714	1,5	
742	1,8	
753	1	
838	0	
951	0,1	
959	0	
968	0	
994	0,4	
998	0,4	
1001	0,2	
1003	1,4	
1035	0,6	
1038	0,4	
1053	0	
1055	0	
1058	1,1	
1102	0,7	
1103	0,7	
1123	0,4	
1139	0,3	
1201	3,4	
1215	2,8	
1227	4,7	
1254	0,5	
1282	1,3	

4.5.3.3.- Correlación entre la LAP-O y la Proteinuria.

1/ Proteinuria no nefrótica.-

a.- En el Cuadro 107 se resume la comparación entre 22 casos (proteinuria no nefrótica < 3 gr./l, sin hematuria) y el grupo normal. La LAP-O del grupo problema es significativamente mayor ($p < 0,005$, diferencia muy significativa). Este aumento puede ser debido a la enfermedad de base o a la proteinuria "per se". Para intentar dilucidarlo:

b.- Se comparan 30 casos (proteinuria comprendida entre 0,5 y 1 gr./l) con 17 (proteinuria > 1 gr./l), siendo equivalentes las enfermedades de base en ambos grupos. Los valores de LAP-O y el estudio estadístico se resumen en el Cuadro 108. La p es mayor de 0,1 por lo que no hay diferencia significativa. Esto nos indica que a pesar de una mayor proteinuria no nefrótica no hay una eliminación significativamente superior de LAP-O, por lo que este nivel depende más de la enfermedad de base que de la proteinuria "per se".

Todo ello sugiere que la proteinuria no nefrótica, "per se", no aumenta la LAP-O.

2/ Proteinuria nefrótica.- Se comparan 51 casos (proteinuria comprendida entre 1 y 3 gr./l) con 38 (proteinuria superior a 3 gr./l). Los valores de LAP-O y los resultados estadísticos se resumen en el Cuadro 109. La p obtenida es menor de 0,001 y hay diferencia altamente significativa.

Esto nos indica que los síndromes nefróticos con proteinuria superior a 3 gr./l presentan valores de LAP-O significativamente superiores a los obtenidos si la proteinuria es igual o inferior a dicha cifra.

CUADRO 107.- COMPARACION ENTRE LOS VALORES DE LA LAP-O EN LA PROTEINURIA NO NEFROTICA Y EL GRUPO NORMAL

N.º DETERMINACION	Cociente	Parámetros estadísticos
18	0,3	
29	0	
62	0,2	
89	1,4	
103	0,4	
127	1,2	
201	0	N = 22
213	0	$\bar{X} = 1$
405	2,1	$\hat{s} = 0,28$
424	1,4	F (con normal) = 8,4(dif.sig.)
518	2,3	↓
540	0,5	Prueba U
543	1,5	↓
550	0,6	z = 2,734
553	1,6	↓
559	0	p < 0,005
1136	0	↓
1145	0,4	diferencia muy significativa
1151	3,2	
1153	1,1	
1194	0,9	
1211	2,3	

CUADRO 108.- COMPARACION ENTRE LA LAP-O Y LA PROTEINURIA NO NEFROTICA

PROTEINURIA	N.º DETERMINACION	LAP-O *	PARAMETROS ESTADISTICOS *
Entre:	29	0	N = 30 $\bar{X} = 13,4$ s = 13,25 Dza= 5089,78 F = 1,072 (no dif.sig.) ↓ t = 0,197 ↓ P > 0,1 ↓ no diferencia sig-nificativa ↓ no dependencia entre la LAP-O y la proteinuria no nefrótica
0,5 gr./1	62	3	
	74	5	
	122	2	
	127	13	
y	173	16	
	201	0	
1 gr./1	213	0	
	361	58	
	365	16	
	424	16	
	439	29	
	456	32	
	518	26	
	540	3	
	553	29	
	559	0	
	689	10	
	793	2	
	820	13	
	1145	16	
	1151	16	
	1153	8	
	1166	3	
	1187	10	
	1194	10	
	1211	26	
	1248	0	
	1252	26	
	1279	13	
Entre:	18	3	N = 17 $\bar{X} = 12,5$ ŝ = 4,2 Dza= 5051,8
1 gr./1	89	16	
	103	5	
	120	2	
y	225	72	
	405	24	
3 gr./1	543	10	
	546	3	
	550	11	
	699	8	
	716	16	
	1016	8	
	1120	0	
	1129	2	
	1136	0	
	1271	32	
	1272	0	

* : mu/ml

FIG. 109. -COMPARACION ENTRE LA LAP-O Y LA PROTEINURIA NEFROTICA

PROTEINURIA	N.º DETERMINACION	LAP-O ±	PARAMETROS ESTADISTICOS *
≤ 3 gr./l	3	8	N = 51 $\bar{X} = 7,4$ s = 8,49 z = -3,590 p < 0,001 ↓ diferencia altamente significativa ↓ si la proteinuria es >3 gr./l, los valores de la LAP-O son superiores a si la proteinuria es < 3 gr./l
	15	2	
	51	0	
	69	16	
	128	34	
	157	2	
	165	8	
	167	2	
	273	0	
	329	8	
	364	8	
	378	13	
	387	2	
	396	5	
	455	16	
	532	5	
	537	26	
	539	3	
	541	3	
	542	5	
	545	5	
	556	5	
	562	0	
	568	1	
	571	0	
	574	0	
	575	0	
	598	45	
	637	10	
	644	10	
	650	0	
	701	5	
	719	8	
	736	3	
744	13		
765	5		
770	5		
777	10		
841	0		
891	5		
948	2		
987	0		
1148	10		
1149	8		
1152	10		
1156	10		
1165	16		
1167	5		
1231	10		
1256	2		
1278	8		
> 3 gr./l	25	24	
	34	42	

CUADRO 109.-COMPARACION ENTRE LA LAP-O Y LA PROTEINURIA NEFROTICA

PROTEINURIA	N.º DETERMINACION	LAP-O *	PARAMETROS ESTADISTICOS *
	37	16	
	98	5	
	114	2	
	119	13	
	123	18	
	137	41	
	147	2	
	230	6	N = 38
	234	10	
	240	7	$\bar{X} = 21,3$
	246	6	
	259	6	s = 22,71
	313	10,1	
	316	21	
	488	48	
	492	48	
	498	0	
	511	16	
	591	10	
	596	45	
	597	73	
	606	3	
	612	15	
	617	74	
	622	10	
	626	5	
	636	2	
	627	21	
	641	20	
	753	10	
	1154	5	
	1202	32	
	1222	0	
	1229	18	
	1260	26	
	1275	10	

* : mU/ml

Si se estudia la correlación lineal entre esta protei-
nuria y la LAP-O (Cuadro 110) se encuentra una $r = 0,454$ a
la que corresponde una $p < 0,01$ (correlación muy significati-
va).

La recta de regresión de mínimos cuadrados viene dada
por la fórmula

$$y = 2,3 x - 1,7$$

siendo "y" la LAP-O y "x" la proteinuria en gr./l.

Por lo tanto, cuando la proteinuria sobrepasa los 3 gr./l,
a más proteinuria cuantitativa más excreción de LAP-O.

3/ Cualquier tipo de proteinuria.- En el
Cuadro 111 se resumen los parámetros estadísticos más impor-
tantes de los diversos tipos de proteinuria.

a.- Proteinuria ≤ 3 gr./l.- Se comparan
47 casos (no nefróticos) con 51 (nefróticos). En el Cuadro
112 se resumen los parámetros estadísticos. La p es menor
de 0,01 y hay diferencia muy significativa.

Esto nos indica que, a igualdad de proteinuria eleva-
da (≤ 3 gr./l), los valores de LAP-O del síndrome nefrótico
son significativamente menores que los de otras patologías.
Este hallazgo ratifica que la filtración glomerular no es el
único origen de la LAP-O, sino que debe haber otra fuente
intrínsecamente renal que la eleve.

b.- Proteinuria > 3 gr./l.- Sólo se ha
encontrado en enfermos nefróticos. Se comparan 98 casos
(nefróticos y no nefróticos con proteinuria ≤ 3 gr./l) con
38 (nefróticos con proteinuria > 3 gr./l). Los parámetros
estadísticos se resumen en el Cuadro 113. La p es menor de
0,001 por lo que hay diferencia altamente significativa.

Esto nos indica que a partir de una proteinuria de
3 gr./l predomina el LAP-O procedente de la filtración glo-
merular.

CUADRO 110.-CORRELACION ENTRE LA PROTEINURIA > 3 gr./l Y LA LAP-O

N.º DETERMINACION	PROTEINURIA (X)	LAP-O (Y)	PARAMETROS ESTADISTICOS
25	12	24	
34	11	42	
37	10	16	
98	10	5	
114	10,2	2	
119	10	13	
123	9,1	18	
137	10,3	41	
147	10	2	N = 38
230	7,1	6	$\bar{X} = 9,9$
234	10	10	$\bar{Y} = 21,1$
240	9	7	
246	10	6	
259	8	6	$\sum x \cdot y = 1754,58$
313	10	101	$\sum x^2 = 761,53$
316	10	21	$\sum y^2 = 19642,78$
488	10	48	
492	10	48	
498	10	0	
511	5,1	16	r = 0,454
591	10	10	↓
596	5	45	P < 0,01
597	33,6	73	↓
606	5,8	3	↓
612	7,2	15	↓
617	16,3	74	↓
622	10	10	↓
626	10	5	↓
627	10,4	21	↓
636	10	2	↓
641	10	20	↓
753	10	10	↓
1154	4,2	5	↓
1202	10	32	↓
1222	10	0	↓
1229	10	18	↓
1260	4	26	↓
1275	8,8	10	↓

correlación muy significativa

↓

cuando la proteinuria sobrepasa los 3 gr./l, a más proteinuria cuantitativa más excreción de la LAP-O

-Proteinuria en gr./l

-LAP-O en mU/ml

CUADRO 111.- PARAMETROS ESTADISTICOS EN LAS PROTEINURIAS

CANTIDAD Y TIPO			PARAMETROS ESTADISTICOS *			
			N	\bar{X}	s	AGRUPACIONES
≤ 3 gr./l	No nefrótica	≤ 1 gr./l	30	13,4	13,25	N = 47 \bar{X} = 13 s = 14,59
		1 a 3 gr./l	17	12,5	17,77	
	Nefrótica	< 3 gr./l	51	7,4	8,49	N = 98 \bar{X} = 10 s = 12,13
> 3 gr./l	Nefrótica		58	21,3	22,71	

CUADRO 112.- COMPARACION ENTRE LOS VALORES DE LA LAP-O

EN CUALQUIER PROTEINURIA ≤ 3 gr./l

TIPO	VALORES LAP-O *		PARAMETROS ESTADISTICOS *
	VALOR	FRECUENCIA	
NO	0	8	z = 2,297 p < 0,01 ↓ diferencia muy significativa ↓ a igualdad de proteinuria elevada (≤ 3 gr./l) los valores de la LAP-O del Sdr. Nefrótico son menores que los de otras patologías ↓ la filtración glomerular no es el único origen de la LAP-O y debe haber una fuente intrínsecamente renal
Nefrótica	2	4	
	3	5	
	5	2	
	8	3	
	10	4	
	11	1	
	13	3	
	16	7	
	24	1	
	26	3	
	29	2	
	32	2	
58	1		
72	1		
Nefrótica			N = 51 \bar{X} = 7,4 s = 8,49

* : mU/ml

CUADRO 113.- COMPARACION ENTRE LOS VALORES DE LA LAP-OEN CUALQUIER PROTEINURIA

CANTIDAD	VALORES LAP-O *		PARAMETROS ESTADISTICOS *	
	VALOR	FRECUENCIA		
≤ 3 gr./l	0	17	N = 98 \bar{X} = 10 s = 12,13	z = 2,910 p < 0,001 ↓ diferencia altamente significativa ↓ a partir de una protei- nuria de 3 gr./l predo- mina la LAP-O proceden- te de la filtración glo- merular
	1	1		
	2	10		
	3	8		
	5	12		
	8	10		
	10	11		
	11	1		
	13	5		
	16	10		
	24	1		
	26	4		
	29	2		
	32	2		
	34	1		
45	1			
58	1			
72	1			
> 3 gr./l			N = 38 \bar{X} = 21,3 s = 22,71	

* : mU/ml

4/ Selectividad de la proteinuria.- Se comparan 15 casos (proteinuria selectiva) con 47 (proteinuria medianamente selectiva y no selectiva). Los valores de LAP-O y los parámetros estadísticos se resumen en el Cuadro 114. La p obtenida es mayor de 0,1, por lo que no hay diferencia significativa.

Esto nos indica que, a pesar de que en las proteinurias no selectivas la media es mayor, la excreción de LAP-O por filtración glomerular no depende exclusivamente de su tamaño molecular.

En RESUMEN, las proteinurias "acompañan" a la alteración de la LAP-O, que depende más de la enfermedad fundamental que de la propia proteinuria; excepción a lo dicho son los síndromes nefróticos con proteinuria superior a 3 gr./l, en los que hay aumento de LAP-O procedente sobretodo de la filtración glomerular y proporcional a ella; en este estudio se ve también que hay un origen parenquimatoso renal de la LAP-O y que el tamaño molecular no es el único determinante de la presencia de LAP en orina procedente del filtrado glomerular.

CUADRO 114.-

INFLUENCIA DE LA SELECTIVIDAD DE LA PROTEINURIA SOBRE LA LAP-O

SELECTIVIDAD	N.º DETERMINACION	LAP-O Σ	PARAMETROS ESTADÍSTICOS Σ
PLENA	511	16	N = 15 $\bar{X} = 11,9$ $\hat{s} = 10,636$ Dza= 1583,75
	596	4,5	
	627	21	
	637	10	
	644	10	
	777	10	
	987	0	
	1148	10	
	1149	8	
	1152	10	
	1154	5	
	1156	10	
	1165	16	
	1167	5	
	1256	2	
MEDIANA	273	0	F = 4,328 (dif. sig.) ↓ Prueba U ↓ z = 0,542 ↓ p > 0,1 ↓ no diferencia signi- ficativa ↓ la selectividad no influye en la cuan- tía de la LAP-O ↓ el valor de la LAP-O procedente del filtra- do glomerular no de- pende exclusivamente del peso molecular
	313	101	
	316	21	
	329	8	
	387	2	
	488	48	
	492	48	
	498	0	
	591	10	
	597	73	
	612	15	
	617	74	
	622	10	
	626	5	
	636	2	
	650	0	
	736	3	
	744	13	
	753	10	
	765	5	
770	5		
841	0		
891	5		
948	2		
PEQUEÑA	3	8	N = 47 $\bar{X} = 16,4$ s = 22,127 Dza=23012,28
	15	2	
	25	24	
	34	42	
	37	16	
	51	0	
	69	16	
	98	5	
114	2		

CUADRO 114.-

INFLUENCIA DE LA SELECTIVIDAD DE LA PROTEINURIA SOBRE LA LAP-O

SELECTIVIDAD	N.º DETERMINACION	LAP-O *	PARAMETROS ESTADISTICOS *	
	119	13		
	123	18		
	128	34		
	137	41		
	147	2		
	157	2		
	165	8		
	167	2		
	574	0		
	575	0		
	598	45		
	641	20		
	701	5		
	719	8		

* : mU/ml

V.- DISCUSION.

5.1.- ENZIMAS URINARIAS.

El uso de determinaciones enzimáticas como métodos de rutina ha mejorado sobremanera las posibilidades diagnósticas en la medicina clínica. No solamente el suero sino también otros fluidos, incluyendo la orina, contienen enzimas activas.

5.1.1.- Aportaciones previas.

Las primeras investigaciones sobre enzimas en orina corresponden a MAGENDIE en 1.846 (citado en 50); quién encontró en la orina una enzima destructora del almidón, y posteriormente a WOHLGEMUT e HIRATA y cols. quienes investigaron en el año 1.908 la actividad de la diastasa urinaria en las pancreatitis agudas.

Sin embargo, los estudios realmente importantes se han efectuado en las tres últimas décadas (50):

-en 1.958, WEST y ZIMMERMAN (62) no encontraron actividad LDH en la orina de pacientes cuya actividad sérica estaba más elevada de lo normal, y presentaban una función renal correcta.

-también en 1.958, DUNN, MARTINS y RESIMANN (14) no encontraron actividad de GOT urinaria en perros, aunque esta misma enzima estuviera elevada en el suero.

-GOLDBARG (19) y RUTENBURG y cols. en 1.958, y GOLISCH (21) en 1.960 fueron los primeros en señalar que la LAP aumentaba considerablemente tanto en suero como en orina en los procesos malignos pancreáticos y en otras neoplasias, mientras que los valores eran normales en otros procesos no malignos.

-En 1.960, KEMP y LAUSEN (28) señalaron que la actividad LDH, GOT, GPT y aldolasa en la orina de animales era muy baja, pero si experimentalmente se producían lesiones (isquemia renal,...) que alteraran el parénquima renal y aumentararan la proteinuria ascendía la actividad enzimática urinaria, especialmente de la aldolasa.

-ORLOWSKI en 1.962 y GIBINSKI en 1.966 (18) efectuaron estudios de la gamma-glutamyltranspeptidasa urinaria en enfermos renales.

-En 1.966 MASON y cols. (32) estudiaron los niveles de GOT, LAP y beta-glucuronidasa en la orina de pacientes con o sin ictericia sometidos a intervenciones quirúrgicas; apreciaron un porcentaje importante de enzimurias elevadas, sobre todo en los casos con ictericia y cuando la intervención quirúrgica había sido prolongada; la LAP fué la enzima urinaria que se elevó en mayor grado y con mayor constancia.

-En 1.967 DIETZ y cols. (10) estudiaron las correlaciones sérico-urinarias de las enzimas GOT, GPT, LDH, alfa-hidroxi butarato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida en el infarto de miocardio. La GOT y la GPT tienen en la orina muy poca o ninguna actividad, aún en los casos de grandes ascensos en el suero. La LDH presentaba en muchos casos elevaciones en la orina, atribuidos por el autor a la hematuria consecutiva al tratamiento anticoagulante administrado. La fosfatasa alcalina presentaba también valores elevados en orina, pero no a costa de la sérica sino de la intestinal.

-En 1.967, BALCELLS y cols. (3,4) y VAZQUEZ RODRIGUEZ (60) investigaron la utilidad de las enzimurias en el diagnóstico de las enfermedades nefrourológicas.

-En 1.968, ONO y cols. (42) observaron ascensos de la actividad enzimática urinaria no sólo en procesos tumorales sino también en algunas otras enfermedades del hígado (cirrosis, hepatitis), enfermedades inflamatorias, diabetes mellitus, etc.

-En 1.972, MIYAO y cols. (37) verificaron un amplio estudio determinando siete enzimas y sus isoenzimas en la orina de un total de 350 niños sanos y enfermos.

-En 1.973, APPEL y cols, (2) determinaron las actividades enzimáticas urinarias de tres fermentos en 64 pacientes de edad comprendida entre 4 días y 13 años, afectos o no de cualquier tipo de patología.

-En 1.974, RODRIGUEZ CUARTERO y cols. (50) estudiaron el comportamiento de algunas enzimas urinarias en las enfermedades hepatobiliares, y PEREZ MIRANDA y cols. (43) determinaron los rangos normales de la excreción urinaria de LDH, LAP y F.A.

-En 1.975, BARTELS y cols. (5) investigaron las alteraciones que pueden producir en la LAP-O las pielografías endovenosas.

-En 1.976, SANCHEZ IBARROLA (55) describieron los patrones enzimáticos de la insuficiencia renal aguda, completando sus estudios previos (año 1.974) (54) en tubulopatías agudas experimentales.

Se han verificado otros muchos estudios sobre las enzimas urinarias. Aquí sólo se ha pretendido resumir los hitos más importantes en su evolución histórica.

5.1.2.- Tipos de Enzimas Urinarias.

En la orina humana se han identificado numerosas enzimas. En el Cuadro 115 se resumen las aisladas hasta la actualidad (46).

5.1.3.- Origen de las Enzimas Urinarias.

1/ En condiciones normales.-

1.- Suero.- Las enzimas con peso molecular inferior a 80.000 pueden atravesar el filtro glomerular y aparecer en la orina; algunas de ellas serán reabsorbidas en los túbulos renales, bien parcial o totalmente; la fracción no reabsorbida es excretada por la orina (46). En la proteinuria selectiva sólo las moléculas más pequeñas atraviesan el filtro glomerular (alfa-1-glicoproteína, PM = 44.000; Albúmina, PM = 69.000; Transferrina, PM = 88.000; en algunos casos, indicios de gamma-globulinas, PM = 150.000), mientras que en las proteinuria no selectiva la orina contiene proteínas casi en las mismas condiciones que en el suero (35).

2.- Riñones.- Las células tubulares renales son ricas en enzimas; su descamación y destrucción en la orina da lugar a que sus enzimas aparezcan en ella, pero sólo en parte pues algunas son destruidas o al menos inactivadas.

CUADRO 115.-

ENZIMAS URINARIAS

<u>OXIDOREDUCTASAS</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Lactatodeshidrogenasa (LDH: 1.1.1.27) -Malato deshidrogenasa (MDH: 1.1.1.37) -Glucosa-6-Fosfato-deshidrogenasa (1.1.1.49) (?) -Diaminooxidasa (1.4.3.6.) -Dihidroxifenilalanina oxidasa -Catalasa (1.11.1.6)*
<u>TRANSFERASAS</u>	<ul style="list-style-type: none"> -D-glutamilttransferasa (2.3.2.1.) -Aspartato-aminottransferasa (GOT: 2.6.1.1.) -Alanina-aminottransferasa (GPT: 2.6.1.2.)* -Ribonucleasa (2.7.7.16) -Arginina-ornitina transamidinasa *
<u>HIDROLASAS</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Triglicéridoesterasa (lipasa: 3.1.1.3) -L- gulono -beta-lactona hidrolasa (3.1.1.8.) (?) -Colinesterasa (3.1.1.8.) -Fosfatasa alcalina (3.1.3.1.) -Fosfatasa ácida (3.1.3.2.) -Desoxiribonucleasa neutra (3.1.4.6.) -Desoxiribonucleasa ácida (3.1.4.5.) -Sulfatasas (3.1.6.1.) -Amilasa (3.2.1.1.) -Muramidasa (lisozima: 3.2.1.17.) -alfa-glucosidasa (3.2.1.20) -beta-glucosidasa (3.2.1.21) -beta-galactosidasa (3.2.1.23) -Trealasa (3.2.1.28) -N-acetil-beta-glucosaminasa (3.2.1.30)* -beta-glucuronidasa (3.2.1.31) -Aminopeptidasas (3.4.1.1.) <ul style="list-style-type: none"> -"Leucinoaminopeptidasa" -Glicinaaminopeptidasa -Cystina aminopeptidasa -Alanina aminopeptidasa -Carboxipeptidasas B (3.4.2.2.) -Renina (3.4.4.15) <ul style="list-style-type: none"> -actividad trípica o fibrinolítica -actividad catapásica -Proteasas <ul style="list-style-type: none"> -actividad péptica -Kallikreina (3.4.4.21) -Urokinasa o enzima activador del plasminógeno
<u>LIASAS</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Aldolasa (4.1.2.7.)* -Hialuronidasa (4.2.99.1)

* : sólo en circunstancias patológicas

La permeabilidad de la membrana tubular parece contribuir a la actividad enzimática urinaria, puesto que las enzimas de las partes lumbinales de las células tubulares renales se encuentran regularmente en altas cantidades en la orina (fosfatasa alcalina y LAP) (46) . Sin lugar a dudas el tejido renal es la principal fuente de enzimas urinarias (35,51).

Mediante técnicas de micro-disección y ultra-micro análisis (44) se han determinado las actividades enzimáticas de las unidades anatómicas y funcionales de la nefrona. Los resultados se resumen en el Cuadro 116. Las actividades de LDH, G1-DH, GOT y Anhídruasa carbónica son más altas en los tubos contorneados proximal o distal, mientras que las mayores actividades de MDH y GPT se encuentran en la porción radial de la médula; la actividad de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa es mayor en el glomérulo.

Las enzimas renales que difunden a la orina derivan principalmente de la corteza renal, que ocupa el 70% del riñón humano; además, el 85% de la corteza está constituida por los túbulos contorneados, muy ricos en enzimas.

3.- Células epiteliales del tracto urogenital.-

El contenido enzimático de estas células es escaso, y su importancia en la actividad enzimática urinaria es generalmente insignificante (46).

4.- Secreciones glandulares del tracto urogenital.- En la hembra, las secreciones de las glándulas cervicales contribuyen poco a la actividad enzimática urinaria. En el macho, estas secreciones son mucho más importantes, influyendo la prostática (fosfatasa ácida) (46), la prepuccial (beta-glucuronidasa) (47) y la seminal (isocitrato-DH, LDH, MDH, aminotransferasas, varias esterasas e hialuronidasa) (46).

2/ En condiciones patológicas.-

1.- Suero.- Las enzimas séricas pueden apare-

CUADRO 116.- ACTIVIDADES ENZIMATICAS EN LA NEFROMA DEL RIÑON HUMANO SANO (35)

	MATTENHEIMER (34)						DUBACH (11)		BOWTING
	LDH	Malato-DH	Glutamato DH	GOT	GPT	Anhidrasa Carbónica	Isocitríco DH	6-6 fosfato DI	Fosfatasa Alcalina
Nefrulo	635 ± 215	639 ± 155	13 ± 4	104 ± 29	18 ± 16	82 ± 45	38	26	9,3 ± 1,2
Nefrulo contorneado proximal	1417 ± 368	1593 ± 228	90 ± 22	285 ± 48	126 ± 61	181 ± 59	288	16	91,4 ± 4,7
Nefrulo contorneado distal	1217 ± 200	1590 ± 296	84 ± 33	469 ± 77	96 ± 55	301 ± 116	692	24	44,5 ± 3,3
Tubo medular	1406 ± 443	1765 ± 553	82 ± 20	335 ± 61	213 ± 60	58 ± 23	625		47,3 ± 4,7
Zona externa de la médula	1235 ± 326	1313 ± 316	55 ± 22	378 ± 35	148 ± 119	131 ± 89			13,5 ± 2,2
Zona interna de la médula	1132 ± 655	1134 ± 233	30 ± 12	340 ± 244	46 ± 17	92 ± 45			21,2 ± 1,8
Epila	936 ± 339	390	19	63	46	70			23 ± 5,3

Valores en $\bar{X} \pm s$ micromoles por gramo de peso seco y minuto, a 37° C., excepto

la anhidrasa carbónica que se expresa en milimoles por gramo de peso seco.

cer o aumentar en la orina si la filtración glomerular está patológicamente elevada y/o la reabsorción tubular está perturbada (46).

2.- Riñón.- Las enzimas urinarias aumentan a costa del riñón cuando numerosas células tubulares se disgregan o bien se altera la permeabilidad de su membrana (6, 38,46). El patrón enzimático urinario secundario a la lesión de las células tubulares renales viene determinado por varios factores (46):

- intensidad del daño
- patrón enzimático de las partes dañadas
- localización de las enzimas en las células dañadas (bordes en cepillo)
- estructuras a las que las enzimas están unidas
- propiedades físicas de las moléculas enzimáticas.

Se ha comprobado que el túbulo contorneado proximal es la parte más importante del sistema canalicular renal (6). Su epitelio reacciona más sensiblemente a las alteraciones circulatorias y a las sustancias nefrotóxicas administradas por lo que frecuentemente se encuentran discretas alteraciones funcionales. Como corolario, todo aumento de la actividad de los fermentos urinarios hará pensar, en primer lugar, en una lisis aguda del túbulo proximal (6). Las enzimas se mantienen intracelulares mientras no haya alteración energética en la célula, y únicamente pasan a los medios vecinos si se altera la energía para el intercambio electrolítico (y consecuente mantenimiento de la impermeabilidad de la membrana celular)

3.- Tumores en el tracto urogenital.- Las células tumorales contienen gran cantidad de enzimas, y su disgregación en la orina aumenta su actividad enzimática (46).

4.- Procesos inflamatorios en el tracto urogenital.- Los leucocitos y linfocitos presentes en el proceso inflamatorio pasan a la orina y aumentan su actividad enzimática; además, la propia inflamación altera las células tisulares vertiendo sus enzimas en la orina (46).

5.- Eritrocitos.- Los hematíes procedentes de los órganos génito-urinario o del filtrado glomerular patológicamente elevado pueden liberar sus enzimas en la orina (35,46). Ello dependerá del número de hematíes presentes, del grado de su lisis y del contenido enzimático propio de los mismos (35). Tanto los eritrocitos como los leucocitos contienen gran cantidad de LDH que puede reconocerse en la orina por su característico patrón isoenzimático (35).

6.- Bacterias.- Las bacterias interfieren poco la actividad enzimática urinaria (35) y si lo hacen aumentan sobretodo la tasa de catalasa (46).

Los procesos renales pueden dar también una elevación de las enzimas séricas (46), sea por aumento de producción (LDH, GOT, GPT, transaminasa -específicamente renal y que no se encuentra normalmente en el suero, -) o por defecto de filtración glomerular (aldolasa, amilasa, lipasa).

5.1.4.- Utilidad de las Enzimas Urinarias.

Prácticamente todas las enfermedades renales pueden originar cambios en la actividad enzimática urinaria. Un patrón enzimático urinario normal permite descartar cambios renales severos. Sin embargo, no existe especificidad para definir una enfermedad renal ya que los mismos cambios enzimáticos urinarios tienen lugar bajo condiciones patológicas diversas, por lo menos en las enzimas ampliamente distribuidas (46).

Para poder atribuir valor diagnóstico a una determinación o patrón enzimático urinario, la (s) enzima (s) estudiada (s) debe (n) originarse en un punto anatómico-funcional determinado del riñón y ser ausente (s) o muy escasa (s) en el resto del mismo.

Las localizaciones principales de las enzimas renales ya han sido consideradas (página 133). Los principales fermentos contenidos en las diversas "fuentes" de enzimas urinarias se encuentran resumidos en el Cuadro 117 (46). Como puede apreciarse en el mismo, las únicas enzimas prácticamente específicas del parénquima renal son la N-acetil-beta glucosaminasa (no presente en el suero ni en la orina (46-)), la arginina-ornitina-transaminasa (que no se encuentra en el suero ni en la orina) y la LAP (presente en el suero y en poca cantidad en la orina).

A pesar de estos inconvenientes, las determinaciones enzimáticas urinarias son fáciles de realizar y más agradables para el paciente que muchas otras medidas diagnósticas nefrourológicas. Por ello se han verificado muchas investigaciones y demostrado la utilidad de la determinación de enzimas urinarias en:

- indicación de tratamiento quirúrgico en pacientes con movilidad anormal de un riñón (13,46)
- screening para vigilar el rechazo de un trasplante renal (13,35,46)
- diagnóstico precoz de una enfermedad renal (1,13,35,46): necrosis tubular, glomerulonefritis, sdr. nefrótico, cáncer de riñón o de vejiga, pielonefritis, estenosis de la arteria renal,...
- control de una enfermedad renal aguda (1,13,45,46)
- toxicidad renal de determinadas drogas (13,35,46): antibióticos, sulfamidas, vasopresina, acetilsalicílico,...
- diagnóstico de enfermedades extrarrenales (35,46): hepatopatías (especialmente las ictericas), tumores extrarrenales, infarto de miocardio,...

CUADRO 117.- CONTENIDO ENZIMATICO EN LAS FUENTES DE ENZIMAS URINARIAS

SUERO	CELULAS TUBÚLARES RENALES	CELULAS TUMORALES	LEUCOCITOS	ERITROCITO	BACTERIA	CELULAS EPITELIALES TRACTO	CELULAS PROSTÁTICAS	CELULAS PANCREÁTICAS
Uropepsinógeno Amilasa	Arginina-ornitina-transaminasa N-acetil-beta-glucosaminasa LDH F. Alcalina LAP Catalasa beta-glucuronidas	LDH F. Alcalina beta-glucuronidasa	LDH	Peroxidasa LDH	Catalasa	beta-glucuronidasa LDH	F. Acida	amilasa

5.1.5.- Inhibidores y activadores de las Enzimas Urinarias.

1/ Inhibidores de la actividad enzimática urinaria.-

FAARVANG, en 1.958 , aisló en la orina el primer inhibidor conocido, que disminuía la actividad enzimática de la tripsina. A partir de entonces se han demostrado inhibidores de otras muchas enzimas urinarias: LDH, fosfatasa alcalina, LAP, beta-glucuronidasa, peroxidasa, GOT, hialuronidasa, sulfatasa, tripsina, lipasa, catalasa y lisozima (1, 35, 46).

Estos inhibidores son sustancias orgánicas (péptidos de pequeño peso molecular,...) o inorgánicas (iones metálicos, ácido ascórbico, ácido úrico,...) la mayoría de ellos dializables a través de una membrana de celulosa. Esta operación debe efectuarse antes de determinar en el laboratorio la actividad enzimática. En 1.966, SCHOENENBERGER y cols. aislaron de la orina humana dos inhibidores dializables de la LDH.

2/ Activadores de la actividad enzimática urinaria.-

Al igual que los inhibidores, proceden del suero, riñón y de las secreciones genitales. Su significado funcional es todavía peor conocido que el de los inhibidores (46).

5.1.6.- Isoenzimas Urinarias.

Las primeras estudiadas fueron las isoenzimas de la LDH, cuyos valores normales se encuentran resumidos en el Cuadro 118; este patrón se parece enormemente al de los túbulos contorneados (35).

Puede apreciarse que la actividad LDH₄ y LDH₅ es muy discreta, pero aumenta sobremanera con la presencia de leucocitos en la orina (35).

En 1.972, MIYAO y cols. (38) estudiaron las isoenzimas de la fosfatasa alcalina, GOT, LAP y beta-glucuronidasa en nefropatías experimentales de ratas. Estos mismos autores

CUADRO 118.- ISOENZIMAS DE LA LDH EN LA ORINA HUMANA NORMAL

REFERENCIA	N.º PACIENTES	PORCENTAJE DE LA ACTIVIDAD LDH TOTAL				
		LDH-1	LDH-2	LDH-3	LDH-4	LDH-5
(31)	10	31-56	19-32	12-25	0-12	0-13
(12)	8	35-80	20-55	0-20	0-10	0
(17)	3	31-53	28-36	3-18	5-14	3-9

efectuaron posteriormente (37) determinaciones de isoenzimas urinarias de la lisozima, amilasa, fosfatasa alcalina, GOT, LDH, LAP y beta-glucuronidasa en 350 lactantes y niños normales o con diversas enfermedades.

El estudio de estas isoenzimas en estados patológicos permite aclarar la fuente principal del aumento de actividad enzimática urinaria.

5.1.7.- Enzimuria experimental.

La rata es el animal más indicado para la investigación experimental de la enzimuria en las enfermedades renales, puesto que la distribución enzimática en sus riñones se corresponde ampliamente con la existente en las diferentes partes del riñón humano.

Las lesiones tubulares pueden inducirse en la rata por varios procedimientos (35,54): provocando un shock hemorrágico, quemaduras extensas, un shock anafiláctico o anafilactoide; administrando tetracionato, tartrato y fosfato, tóxicos

mercuriales (producen una destrucción selectiva de los túbulos renales proximales, respetando los glomérulos),...

Las lesiones glomerulares pueden provocarse inyectando nefrotóxina (nefritis) o aminonucleósido (nefrosis) (38).

Las alteraciones que se observan en las enzimas e isoenzimas urinarias serán bastante superponible a las halladas en la clínica humana.

5.1.8.- Enzimas urinarias en patología infantil.

Las investigaciones referentes a enzimas urinarias son bastante numerosas, pero muy escasas en niños. Hasta 1.962, pocas publicaciones habían aparecido: YAFFE en 1.960, ROYER (52) en 1.964, HASEGAWA (24) en 1.965, SZASZ (57) también en 1.965, HASEGAWA y cols. (25) en 1.968 y MIYAO y cols. (36) también en 1.968.

En 1.972, MIYAO y cols. (37) verificaron un amplio estudio, determinando siete enzimas y sus isoenzimas en la orina de un total de 350 niños sanos y enfermos.

En 1.973, APPEL y cols. (2) determinaron las actividades enzimáticas urinarias de tres fermentos en 64 pacientes de edad comprendida entre 4 días y 13 años, afectados o no de cualquier tipo de patología.

Las enzimas urinarias estudiadas en niños han sido:

- GOT: (24,25,37,52,57)
- Fosfatasas alcalinas: (2,36,37,57)
- Anhidrasa carbónica: (64)
- Glutaminasa: (64)
- TPN-diaforasa: (64)
- GPT: (52,63)
- LAP: (2,37,57)
- beta-glucuronidasa: (37,57)
- lisozima: (57)
- amilasa: (57)
- LDH: (2,57)

Las isoenzimas urinarias estudiadas en niños han sido (37): lisozima, amilasa, fosfatasa alcalina, GOT, LDH, LAP y beta-glucuronidasa.

5.1.9.- Unidades y valoración cuantitativa de la excreción.

El cálculo de la actividad enzimática urinaria por ml. en una muestra aislada no tiene prácticamente valor. La mejor manera de valorar la excreción es refiriéndola a la cantidad total de orina emitida en las 24 h. del día, pero una recolección de orina durante este tiempo entraña algunas dificultades técnicas. El período mínimo de tiempo que permite efectuar determinaciones valorables es 8 h., y mejor si se incluye la orina de la noche que es más rica en actividad enzimática (46). Lo ideal sería calcular la enzimuria en relación con la creatinuria, pero la recogida de 8 h., o mejor aún la de 24 h., es suficiente para un screening clínico (46).

VAZQUEZ RODRIGUEZ (60) recoge la orina de las 8 h. nocturnas pero el resultado lo refiere a la tercera parte del volumen total diario.

En general los resultados se refieren en Unidades Internacionales:

-una unidad internacional (U) de una enzima es la cantidad de dicha enzima que transforma un micromol de sustrato en un minuto y en ciertas condiciones (Temperatura de 25° C., pH óptimo, sustrato en una concentración suficiente para saturar a la enzima)

-una miliunidad internacional (mU) es la milésima parte de la unidad internacional (0,001 U)

Antiguamente, cada enzima se determinaba según una técnica

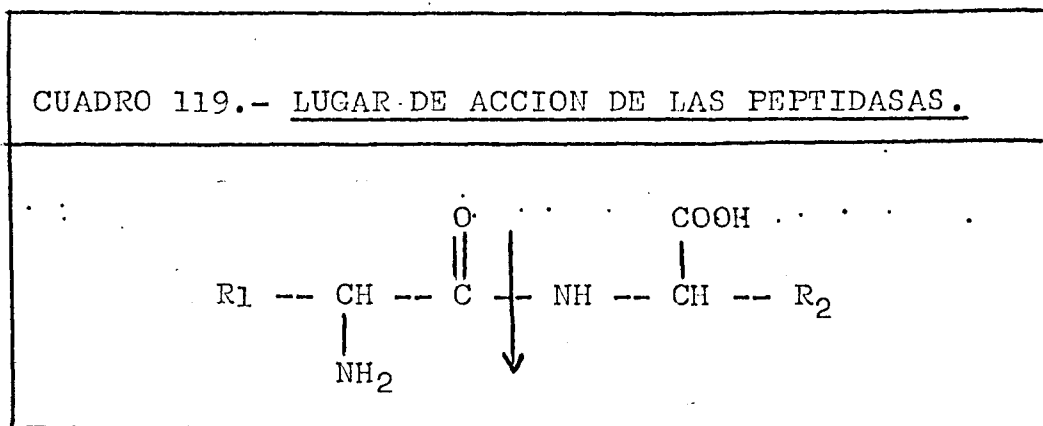
peculiar, y las unidades recibían el nombre del autor que había ideado la técnica (para la LAP, unidades GOLDBARG -20-).

Hoy en día, los resultados se expresan en "mU/ml" , "mU/8 h." y "mU/24 h."

5.2.- LEUCINOAMINOPEPTIDASA URINARIA.

5.2.1.- Introducción al estudio de las peptidasas.

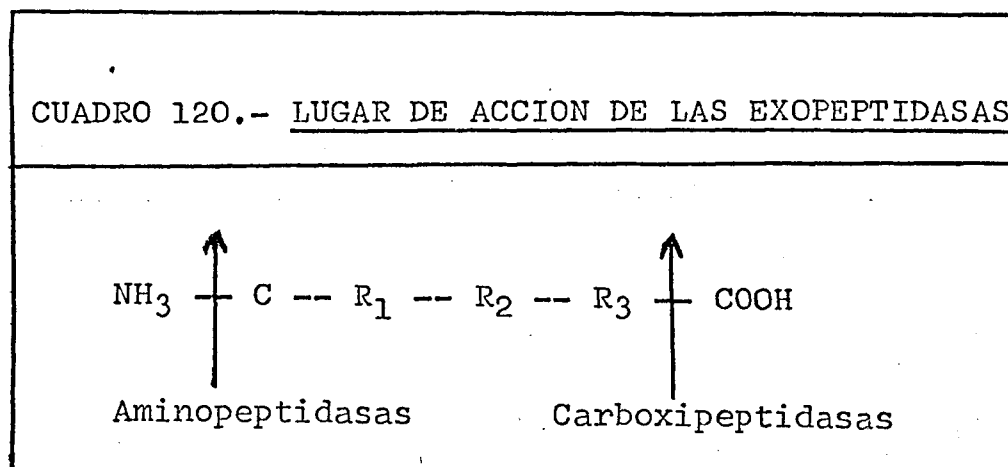
Las peptidasas o proteasas son enzimas que catalizan la rotura hidrolítica de la unión peptídica (Cuadro 119). Pertenecen a la clase 3, subclase 4 de la Clasificación Internacional de Enzimas (3.4).



Tienen importancia en la digestión intra y extracelular de polipéptidos y proteínas, en la autólisis celular tras la muerte y en la regeneración de las propias proteínas celulares.

Se consideran dos grandes grupos según el lugar de actuación:

1/ Exopeptidasas.- Catalizan las roturas hidrolíticas de las uniones peptídicas localizadas en los extremos de las moléculas (Cuadro 120).



Las más importantes son:

-aminopeptidasas (3.4.1): leucinoaminopeptidasa (3.4.1.1), aminotripeptidasa,...

-carboxipeptidasa (3.4.2): carboxipeptidasa A (3.4.2.1), carboxipeptidasa B (3.4.2.2)

-dipeptidasas: glicil-glicina-dipeptidasa, glicil-leucina-dipeptidasa,...

2/ Endopeptidasas.- Catalizan las roturas hidrolíticas de todas las uniones peptídicas de las grandes moléculas proteicas. Su especificidad viene dada por los dos aminoácidos que forman la unión peptídica. Según su localización, tenemos:

-endopeptidasas extracelulares: pepsina, tripsina, trombina, plasmina, renina,...

-endopeptidasas intracelulares (lisosomas): cathepsinas A, B y C.

5.2.2.- Leucinoaminopeptidasa.

5.2.2.1.- Concepto.-

La leucinoaminopeptidasa (LAP) es una enzima perteneciente al grupo de las alfa-amino-acil-peptido-hidrolasas (aminopeptidasas o aminoacidarilamidadas). Estas se caracterizan por realizar la hidrólisis del aminoácido N-terminal de la cadena polipeptídica (19). Tras actuar la LAP se libera leucina.

La LAP propiamente dicha no es una sola enzima sino una "actividad enzimática" realizada por un conjunto de amino-peptidasas (30,35). Después de que HANSON y cols. logaran separar la clásica leucinoaminopeptidasa citoplasmática de la (s) aminoacilpeptidasa (s) microsomial (es), fué posible diferenciar estas dos enzimas. La "LAP-citoplasmática (no microsomial)" hidroliza específicamente la leucinamida

(por lo que es la "verdadera LAP"), mientras que la "LAP-microsomial" actúa sobre la leucina-beta-naftilamida, leucina-p-nitroanilida y otros aminoácidos (40).

Se han efectuado estudios comparativos de determinaciones de "actividad enzimática LAP" usando diferentes sustratos: LEUNA (leucina-beta-naftilamida), LEUPA (leucin-p-nitroanilida) y LEU-NH₂ (leucinamida); los dos primeros nos indican la "LAP-microsomial"; y el último la "LAP-citoplasmática" o "verdadera LAP".

Históricamente, el primer sustrato usado para la medición de la actividad LAP fué el LEUNA, obteniéndose la actividad aminoacidarilamidasa; posteriormente fue ideado un método equivalente (46) y más simplificado utilizando el sustrato LEUPA. Si se usa como sustrato el LEU-NH₂ se obtiene la actividad enzimática de la "verdadera LAP", que no presenta correlación con los valores obtenidos de "LAP-microsomial" (39).

El suero humano escinde con más facilidad el LEUNA que el LEU-NH₂ (23). Los valores normales comparativos de LAP-O en adultos con los sustratos LEUNA y LEUPA se encuentran resumidos en el Cuadro 121 (35).

CUADRO 121.- VALORES NORMALES DE LA LAP-O (mU)					
REFERENCIA	SUSTRATO	TEMPERATURA	ACTIVIDAD ($\bar{X} \pm s$)	ACTIVIDAD /24 h.	N
19	LEUNA	37° C.	4772 \pm 1688	4772 \pm 1688	V:30 H:12
			2503 \pm 698	2503 \pm 698	
21	LEUNA	37° C.	3550 \pm 1164	3550 \pm 1164	V:38 H:18
			1571 \pm 989	1571 \pm 989	
27	LEUPA	25° C.	602 \pm 262	1806 \pm 786	V:37 H:40
			337 \pm 238	1111 \pm 714	

La LAP considerada en este trabajo es la "LAP-microsomial", determinada mediante el sustrato LEUPA. Se ha comprobado (33) que dicha LAP-O es más sensible que la "verdadera LAP-O" pues aumenta en mayor proporción en todas las enfermedades renales (el cociente LAP-O / verdadera LAP-O oscila normalmente entre 0,07 y 0,3, pero en las enfermedades renales se acerca a la unidad).

En la Clasificación Internacional de Enzimas corresponde al número 3.4.1.1 (3: clase de las hidrolasas; 4: subclase de las hidrolasas que actúan sobre los enlaces peptídicos; 1: sub-subclase de las peptidohidrolasas que cataliza la rotura del extremo con grupo amino; 1: aminopeptidohidrolasa -aminopeptidasa- que tras actuar deja libre al aminoácido leucina.

5.2.2.2.- Sinonimia e historia.

En 1.929, LINDERSTROM-LANG (47) descubrió una enzima a la que llamó leucilpeptidasa, separándola del complejo enzimático hasta entonces conocido como "erepsina intestinal".

En 1.944, SMITH y colabors. la denominaron alfa-leucino-amino-hexopeptidasa.

En 1.958, GOLDBARG y cols. (19) atrajeron la atención de los clínicos hacia la LAP, mostrando que en los enfermos con carcinoma de cabeza de páncreas aumentaba su nivel en suero y su eliminación por la orina.

Posteriormente, las experiencias de GOLDBARG y cols. (19) fueron complementadas y corregidas al estudiarse los cambios de LAP-O en otras situaciones patológicas renales o extrarrenales.

En la actualidad se la conoce indiferentemente como leucinoaminopeptidasa (LAP), leucinaarilamidasa (2,46) o L-leucilpeptidohidrolasa.

Las diferentes sinonimias se encuentran resumidas en el Cuadro 122.

CUADRO 122.- <u>SINONIMIA DE LA LAP</u>
-Leucilpeptidasa (47)
-L-leucino-amino-hexopeptidasa
-Leucinaminopeptidasa
-Leucinarilamidasa (2,46)
-L-leucil-péptido hidrolasa (9)

5.2.2.3.- Ubicación (LAP-tisular).

La actividad de la LAP se ha demostrado en muy diversos tejidos y líquidos corporales (9): hígado, riñón, páncreas, eritrocitos, jugo duodenal, suero, líquidos cefalorraquídeos, ascítico y pleural, orina, timo en desarrollo, placenta (29), cerebro, pulmón, mucosa intestinal, etc. NACHLAS ha encontrado una distribución muy similar en tejidos de ratas.

ONO (42) señala la actividad LAP en algunos órganos humanos (Cuadro 123). Puede apreciarse claramente que el riñón, la corteza principalmente, es uno de los órganos más ricos en este fermento.

Su localización es citoplasmática en el 100%, bien microsomial o en el resto de estructuras (9).

CUADRO 123.-

ACTIVIDAD DE LA LAP EN microgramos DE BETA-NAFTILAMIDA

LIBERADA POR GRAMO DE TEJIDO

Hígado	6,3
Páncreas	7,1
Intestino	5,7
Bazo	3,8
Pulmón	4,7
Corazón	2,1
Riñón	Corteza 121
	Médula 52

En el parénquima renal se detecta sobretodo (mediante técnicas histoquímicas) en las células en cepillo (luminales) de los túbulos proximales, que la contienen en elevada concentración (6,35). Sin ninguna duda, el túbulo proximal es la parte más importante del sistema canalicular del riñón y no debe extrañar que toda lesión aguda del mismo provoque un aumento de LAP-O.

La distribución cuantitativa de la LAP (usando el LEUPA como sustrato) y de la "verdadera LAP" (usando el LEU-NH₂) en el riñón humano sano ha sido medida por MATTENHEIMER (33). Los resultados se resumen en los cuadros 124 y 125.

Se aprecia claramente que la mayor concentración corresponde a la corteza renal.

CUADRO 124.-		<u>ACTIVIDAD ENZIMATICA</u>	
(micromoles/gramo de homogeneizado renal . min , a 25° C.)			
		LAP	VERDADERA LAP
Corteza		8,3	17,0
Médula		1,6	7,0
Papila		0,4	4,5

CUADRO 125.-		<u>ACTIVIDAD ENZIMATICA</u>	
(micromoles/300 gramos de ambos riñones . miembro, a 25° C.)			
		LAP	VERDADERA LAP
TOTAL		1800	4100
PORCENTAJE	Corteza	92%	85%
	Médula	7%	11%
	Papila	1%	4%

5.2.2.4.- Características físico-químicas.

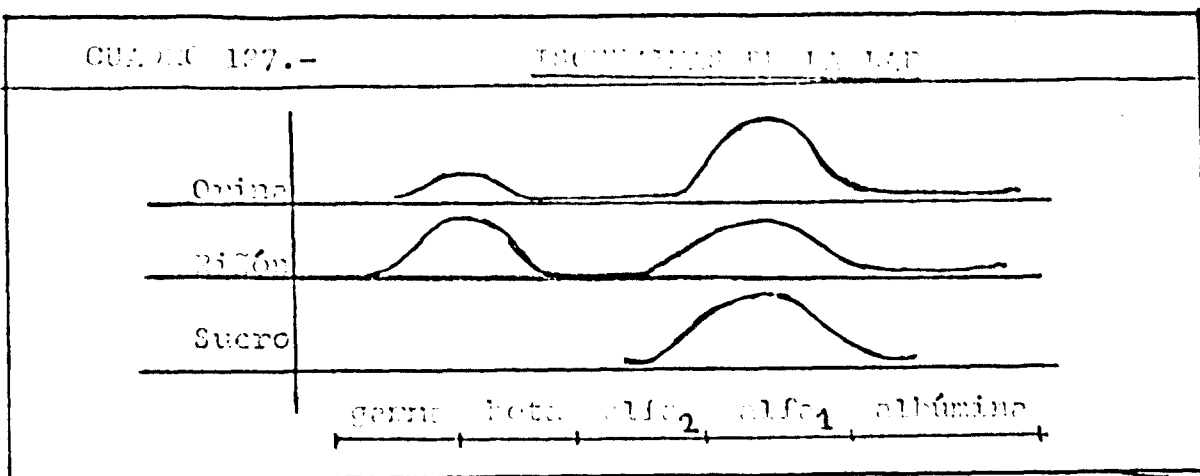
Las principales características físico-químicas de la LAP se encuentran resumidas en el Cuadro 126 (9).

CUADRO 126.- CARACTERISTICAS FISICO-QUIMICAS DE LA LAP

- Constitución: proteica
- No es una enzima sino una "actividad enzimática"
- Peso molecular: 300.000
- Constante de sedimentación a la ultracentrífuga: 12,6 V.S.V.
- pH óptimo: 9,1 - 9,3
- Temperatura óptima: 25,9° C.
- Actividades: Mg, Mn.
- Inhibidores: Zn, Pb, Hg, Cd, EDTA, Citrato, Pirofosfato, MDH (enzima malatodeshidrogenasa)
- Tiene isoenzimas.

Al aplicar la electroforesis al suero normal sólo se detecta una banda de actividad LAP en la zona de las alfa-1 y alfa-2-globulinas (37). No se ha evidenciado utilidad de las isoenzimas séricas (en número de tres), pues su estudio por separado no reporta más datos que la determinación de la actividad total de la LAP (1).

La electroforesis urinaria ha mostrado una amplia banda en la zona de las alfa-1-globulinas que se continúa en las alfa-2 (isoenzima sérica) y otra en la zona de las gamma-globulinas (isoenzima renal). (38). Aquí sí tiene utilidad la aplicación de las isoenzimas pues permite saber si un aumento de la actividad LAP-O proviene del suero (filtración) o del riñón (lesión del túbulo proximal). En el Cuadro 127 pueden apreciarse las diversas conductas electroforéticas de las isoenzimas de la LAP (38). Se aprecia claramente que el patrón isoenzimático urinario se parece mucho más al renal que al



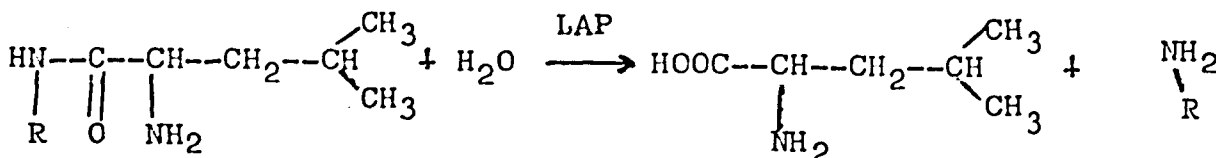
sérico; esto indicaría que las enzimas urinarias serían formadas principalmente por destrucción y renovación del tejido renal (38).

5.2.2.5.- Reacción catalizada.

La LAP desdobla, por hidrólisis, los L-leucil-péptidos, liberando L-leucina y el correspondiente péptido (9). El esquema de la reacción puede verse en el Cuadro 128.

CUADRO 128.-

REACCION CATALIZADA POR LA LAP-O



Además, como componente de las aminoacidarilamidases, puede también catalizar reacciones de transpeptidación por intercambio de aminoácidos (9).

5.2.2.6.- Leucinoaminopeptidasa sérica.

Los primeros estudios relativos a la LAP se efectuaron en el suero (LAP-S). Dicha enzima es producida en los diversos tejidos ricos en ella, y se libera a la sangre si son renovados (fisiológico) o destruidos (patológico).

Los estudios más recientes se han efectuado usando como sustrato la L-leucin-p-nitroanilida (LEUPA) (58,63). Los valores normales dados por los diferentes autores se resumen en el Cuadro 129.

CUADRO 129.-		<u>LAP-SERICO (mU/ml) ($\bar{X} \pm 2s$)</u>				
Referencia	(56)	(59)	(58)	(63)	(39)	
Edad						
< 6 meses	18 a 21,4					
6-12 "	15,7 a 19,1					
1-4 años	6,8 a 9,6					
4-15 "	7,9 a 9,9	10,4 a 22,4				
Adultos			10,1 a 22,9	8,5 a 28,5	8 a 22	

Puede apreciarse que, por término medio, los valores normales no cambian con la edad, oscilando entre 8 y 28 mU/ml; tienden tanto más al límite alto cuanto más pequeño sea el niño.

En este trabajo se consideran como normales los valores comprendidos entre 8 y 28 mU/ml.

El aumento anormal de actividad LAP en el suero tiene tres orígenes principales (49):

1/ Eliminación dificultada por la bilis (colostasis).

2/ Lesión de las células hepáticas que ocasionaría liberación extracelular de la LAP (Hepatitis).

3/ Aumento de producción de la LAP en los tejidos neoplásicos (menos probable).

La LAP-S es una enzima con gran sensibilidad y especificidad para evidenciar patología hepatobiliopancreática, pero poco selectiva para indicar el proceso causal. Por todo ello, sólo tiene un valor orientativo y complementario. (48, 49).

La indicación para la determinación de la LAP-S es básicamente la misma que para la medición de la fosfatasa alcalina. Debería ser norma la determinación simultánea de ambas enzimas, ya que ni la una ni la otra por sí solas pueden proporcionar una información diagnóstica suficiente (61). La LAP-S aumenta sobretodo en las afecciones del hígado y de las vías biliares, mientras que la fosfatasa alcalina lo hace en los mismos procesos y cuando se produce una elevada actividad osteoblástica (edad juvenil, osteopatía, metástasis óseas, endocrinopatías,...). En términos generales y esquemáticos, existirán en consecuencia las siguientes posibilidades:

1/ LAP-S claramente aumentada con fosfatasas alcalinas normales o ligeramente elevadas: afecciones primarias del parénquima hepático, fundamentalmente las crónicas.

2/ LAP-S y fosfatasas alcalinas aumentadas en grado similar: afecciones del parénquima hepático y de las vías biliares. Cuanto más elevadas estén las fosfatasas alcalinas con respecto a la LAP, tanto más hablará esta relación en favor de la existencia de una afección primaria de las vías biliares (inflamatoria o de origen mecánico).

3/ LAP-S normal y fosfatasas alcalinas elevadas: osteopatías, en sentido amplio.

En la patología infantil, la LAP-S suele elevarse intensamente en las oclusiones extra e intra hepáticas, y ligeramente en las hepatitis agudas y crónicas.

En el Cuadro 130 se resumen las principales enfermedades en que ha sido descrito un aumento de LAP-S.

CUADRO 130.- <u>AUMENTO DE LA LAP-SERICA</u> (subrayadas las ciertamente comprobadas -49-)	
HEPATOPATIAS	- <u>Hepatitis</u> : agudas, crónicas, tóxicas. - <u>Cirrosis hepáticas</u> . - <u>Hígado graso</u> . - <u>Hígado de estasis</u> . - <u>Ictericia obstructiva</u> o <u>pseudoobstructiva</u> (clorpromazina, estrógenos,...). - <u>Afecciones de las vías biliares</u> no colostáticas. - <u>Metástasis e infiltrados hepáticos</u> .
TUMORES	- <u>Páncreas</u> (carcinoma de cabeza que produce ictericia obstructiva). - <u>Mamario</u> . - <u>Intestinal</u> .
EMBARAZO	
POSTOPERATORIO	(19, 20).

5.2.2.7.- Técnicas de determinación.

Los métodos usados para la determinación de la actividad LAP en el suero son también aplicables en la orina. Los sustratos utilizados han sido la L-leucil-beta-naftilamina (LEUNA) o la L-leucil-p-nitrosanilida (LEUPA); estudios comparativos han demostrado que ambas sustancias son adecuadas para determinar la actividad LAP-O (46).

En 1.959, GOLDBERG y cols. (70) describieron el método para determinar la actividad LAP en suero y en orina usando como sustrato la LEUNA. La técnica es compleja, y para aplicarla a la orina debe dializarse previamente durante toda la noche contra agua corriente; la orina dializada puede guardarse a 4° C. durante 7 días sin que tenga lugar una alteración significativa de la LAP; la centrifugación puede ser omitida sino se aprecian precipitados, y si se determina la actividad enzimática del sobrenadante se aprecia que es equivalente a la total; ello demuestra que no se produce reducción por adsorción en el sedimento (2, 46).

En 1.964, HAGEM y cols. (39) simplificaron la determinación al usar como sustrato la LEUPA. WILLIG y cols. (63) demostraron las ventajas del uso de la LEUPA frente a la LEUNA, y, al igual que SZASZ (58), determinaron los valores normales en suero; sólo se precisan 0,1 ml de suero y con una cubeta automática pueden efectuarse de 30 a 36 determinaciones en una hora.

Actualmente suele utilizarse como sustrato la LEUPA, y la única precaución que debe tenerse con la orina es dializarla previamente.

5.2.3.- Diagnóstico del aumento de la LAP-O.

Para poder valorar un aumento de la actividad enzimática LAP en orina es imprescindible conocer previamente el rango

de normalidad correspondiente a la edad y sexo del enfermo.

5.2.3.1.- Valores normales y variaciones fisiológicas.

Los valores normales encontrados en la literatura usando el sustrato LEUPA se resumen en el Cuadro 131.

Los valores normales en niños no se han determinado hasta el momento. En una sólo publicación (2) se señalan los resultados correspondientes a 18 niños de edades comprendidas entre 4 días y 13 años. En el Cuadro 132 se resumen los valores encontrados. Obviamente es insuficiente por los pocos casos estudiados.

El valor promedio de eliminación, sin tener en cuenta la edad ni el sexo, es de 0-815 mU/8 h., de 0-1,7 mU/min/1,73 m² (ya que se trata en su mayoría de adultos), o de 0-8,6 mU/ml.

En el Cuadro 131 también puede apreciarse que, salvo en una publicación (30), las hembras suelen tener una mayor eliminación de LAP-O que los varones, pero sin diferencia significativa; ello indica que no hay diferencia según el sexo en la eliminación de LAP-O (22, 43, 60).

Una mayor diuresis suele ir acompañada de una mayor eliminación de enzimas urinarias (35, 43), pero sólo temporalmente, pues tras largos periodos de poliuria estos cambios desaparecen; si se calcula el coeficiente de correlación entre el volumen de orina de las 8 h. nocturnas y la concentración (mU/ml) de LAP-O no se aprecia correlación significativa (43), lo que convierte a este periodo de recolección como el más idóneo al evitarse el posible error de la poliuria diurna por exceso de ingesta de líquidos. Si la diuresis es escasa, la actividad LAP-O aumenta por unidad de volumen (35).

CUADRO 131.- VALORES NORMALES DE LA LAP-O

EDAD	REF.	N.º PACIENTES	SEXO	RESULTADO	RANGO ($\bar{X} \pm 2s$)
4d a- 13 a.	(2)	18	--	310 ± 169 mU/8 h	0 a 648 mU/8 h
20a. a 60 a.	(30)	133	(69)	0 a 20 mU/ml	0 a 20 mU/ml
			(64)	0 a 10 mU/ml	0 a 10 mU/ml
18a. a 27 a.	(43)	37	(17)	$1,42 \pm 0,8$ mU/ml $324,5 \pm 181,39$ mU/8 h	0 a 3,02 mU/ml 0 a 687,3 mU/8 h
			(20)	$1,67 \pm 0,85$ mU/ml $387 \pm 216,5$ mU/8 h	0 a 3,37 mU/ml 0 a 820 mU/8 h
adultos	(50)	27	(12)	$709,5 \pm 591,6$ mU/24 h	0 a 1892,7/24 h
			(15)	$1054,2 \pm 1407,05$ mU/24 h	0 a 3869,2/24 h
adultos	(27)	--	--	0,6 a 4,7 mU/ml	0 a 6,8 mU/ml

CUADRO 132.-

VALORES MEDIOS DE LA LAP-O EN NIÑOS (Sobre 18 casos)

Edad	Casos	Valores en mU/8 h (\bar{X})
0-1 años	4	282
1-3 años	3	430
3-6 años	7	281
Más de 6 años	4	274

5.2.3.2.- Concepto del aumento de LAP-0.

Se considera que un niño tiene aumentada su actividad LAP-0 cuando la concentración de la misma en una muestra de orina recogida durante más de 8 h. (y que incluya el periodo nocturno) supere los rangos normales correspondientes a su edad y sexo.

Si se entiende por V.E. el "Valor encontrado" y por V.N.M. el "Valor normal máximo para su edad y sexo", el Cociente V.E./ V.N.M. estará comprendido entre 0 y 1 en los niños normales. Toda elevación de este cociente por encima de 1 corresponderá a un "Valor aumentado de LAP-0", y en proporción directa al valor normal máximo; así, un niño de cualquier edad con Cociente 2 presentará una actividad LAP-0 doble a la normal máxima que le correspondería. Aplicando este Cociente ha sido posible unificar al grupo de niños normales de este trabajo sin tener en cuenta su edad y posteriormente compararlo con los diferentes grupos patológicos para obtener posibles diferencias significativas.

Según la cuantía de este Cociente se han considerado tres grados en el aumento de la actividad LAP-0: ligeramente elevado, medianamente elevado y muy elevado (Ver el Cuadro 133).

CUADRO 133.- <u>GRADOS DEL AUMENTO DE LA LAP-0</u>		
GRADO	LAP-0	VALOR DEL COCIENTE
0	Normal	0 a 1
I	Ligeramente elevado	> 1 a 2
II	Medianamente elevado	> 2 a 3
III	Muy elevado	> 3

5.3.- CONSIDERACIONES SOBRE EL METODO.

Una de las dificultades mayores que presenta en la actualidad la enzimología urinaria es la gran variabilidad de las cifras consideradas como normales, debido a pequeñas diferencias técnicas existentes en los distintos laboratorios. Ello obliga a que cada grupo de trabajo deba determinar sus propios valores normales y comprobar la sensibilidad y reproductibilidad de sus métodos (43).

5.3.1.- Adaptación personal de la técnica.-

(Ha sido ampliamente reseñada en el apartado 3.2.).

Se ha usado como sustrato la leucil-p-nitranilida (LEUPA), considerado en la actualidad el de elección (2, 30, 58). Los reactivos han sido los comercializados por la casa Boehringer-Mannheim (LAP-MONOTEST^R). Antiguamente se usaba la leucil-beta-naftilalmida (LEUNA) aplicada según el método GOLDBARG (37, 60).

5.3.1.1.- Recogida de la muestra.-

La mayoría de autores coinciden en señalar que la muestra debe incluir la orina de las 8 h. nocturnas (2, 30, 37, 43, 54), prorrogable facultativamente hasta las 24 h. (37). La recogida durante un tiempo largo puede disminuir la actividad de algún enzima poco estable (43). En este estudio la recolección de la orina ha durado entre 8 y 24 h., incluyendo siempre el periodo nocturno.

La recogida de la orina debe efectuarse con bolsas adheridas o por micciones sucesivas (2). No se puede propugnar el cateterismo en los niños por la posibilidad de alterar los resultados al manipular las vías urinarias (2). Ello entraña la gran dificultad de no poder conocer el volumen exacto en los niños más pequeños. En este trabajo la recolección de la orina se ha efectuado con bolsas adheridas o por recogida de

las micciones sucesivas y en ningún caso se ha utilizado el sondaje.

Siguiendo a MIYAO (37), no se le ha añadido ningún tipo de medio conservador. La orina se ha guardado a la temperatura ambiente ; aunque algún autor (37) considera más indicada su colocación a 4º C. (Las enzimas son más estables).

5.3.1.2.- Preparación de la muestra.-

1/ Filtrado.- Se ha efectuado en todos los casos en el mismo día de la recogida para eliminar las partículas más groseras existentes en la orina.

2/ Centrifugado.- Algunos autores lo practican antes que la diálisis.(30,37,43,60) y otros después (2). Las cantidades oscilan entre 10 y 30 ml. de orina, el tiempo entre 5 y 15 minutos y las revoluciones entre 3.000 y 5.000 /min. Su objetivo es eliminar por precipitación los constituyentes del sedimento urinario, tales como células de descamación y elementos formes de la sangre que pueden elevar las actividades enzimáticas (60). Al usar sólo el sobrenadante se evitaría esta causa de error. Sin embargo, las enzimas urinarias aumentadas por los constituyentes del sedimento urinario son principalmente la fosfatasa alcalina y la LDH (60), pero no la LAP. Este hecho y los hallazgos experimentales que demuestran la misma actividad enzimática LAP en el sobrenadante que en la orina completa (2) justifican la poca importancia del centrifugado en el caso concreto de la LAP-O.

En este trabajo no se han centrifugado en ningún momento las orinas.

3/ Diálisis.- La mayoría de los autores la consideran imprescindible (2,37,43,60) para arrastrar las sustancias inhibitoras. Sin embargo, LUCKMANN (30) no la practica.

El volumen de orina aconsejado para la diálisis oscila entre 10 ml (60) y 20 ml (2,37,43). Las bolsas dializadoras más usadas son los tubos VISKING (2,37). El medio dializador suele ser el agua fluyendo del grifo (2,43,60) o la solución tampón de veronal 0,05 N (37). VAZQUEZ RODRIGUEZ (60) aconseja que el caudal del grifo no exceda de 25-30 ml/min. El tiempo de diálisis más usado es 2 h. (43,60).

Algunos autores preconizan la determinación de las variaciones del volumen por pesada (43,60) y otros no (2) por tratarse de una proporción ínfima y desechable.

Se ha comprobado la no diferencia de actividad congelando la orina antes o después de la diálisis y descongelándola solamente una vez (2). Ello permite, si fuera necesario, acumular varias muestras; sin embargo, no es una medida aconsejable.

En este trabajo se ha dializado un volumen de 20 ml. por medio de tubos VISKING, frente a agua fluyendo del grifo durante 2 h. No se han considerado las variaciones del volumen. En alguna ocasión se han congelado las orinas al no poder efectuar la determinación por dificultades técnicas.

5.3.1.3.- Técnica.-

Al igual que APPEL (2), se han seguido al pie de la letra las indicaciones dadas por la casa Boehringer para la utilización del LAP-MONOTEST^R (Ver el apartado 3.2.4.) (método fotométrico cinético, sistema EPPENDORF). Se ha trabajado a la temperatura de 25° C (prácticamente la ambiente), a pesar de que LUCKMANN (30) aconseja hacerlo a 37° C.

Los aparatos, la conducción óptica de las radiaciones a través de las microcubetas y la cinética de las reacciones enzimáticas han sido comprobadas de manera regular, contro-

lándose la precisión y corrección de manera continuada por medio de sueros comerciales de actividad enzimática conocida.

5.3.1.4.- Unidades utilizadas.-

En la actualidad todos los autores trabajan en Unidades Internacionales (2,30,58). Los resultados deben ser referidos, a ser posible, en "actividad enzimática urinaria eliminada en un tiempo determinado", sean 8 h. (mU/8 h) (2,43) o 24 h. (mU/24 h). VAZQUEZ RODRIGUEZ (60) estudia la orina de las 8 h. nocturnas pero refiere los resultados a la tercera parte de la diuresis de 24 h. Otros autores recogen la orina de 8 h. (30) o 24 h. (37) pero expresan los resultados en "mU/ml". No se considera correcta la determinación en mU/ml de una micción aislada.

RAAB (46) considera conveniente referir la actividad enzimática urinaria a la creatinuria. MIYAO (37) la relaciona con la proteinuria, creando el concepto de

$$\text{"actividad específica"} = \frac{\text{Enzimuria (mU/ml)}}{\text{Proteinuria (mgr/ml)}}$$

En este trabajo se han usado las Unidades Internacionales bajo dos concepciones:

- "mU/ml", si no se conoce el volumen exacto de la orina en 24 h., pero partiendo de una muestra recogida durante más de 8 h. y que incluya el periodo nocturno

- "mU/min./1,73 m²", si se conoce el volumen exacto de la orina en 24 h.

Esta segunda concepción es la más exacta pues nos indica la eliminación enzimática urinaria en la unidad de tiempo y para una superficie corporal de 1,73 m² (la del adulto). En este estudio se ha aplicado a los niños mayores de 5 años, buenos colaboradores en la recogida de orina de 24 h.;

no se ha hecho en edades inferiores por la dificultad de recogida y por considerar contraindicado el sondaje (posibilidad de adulteración de los resultados por manipulación de las vías urinarias),

5.3.2.- Fiabilidad de la técnica.-

SZASZ (58) ha efectuado un amplio estudio de este aspecto en la LAP-S determinada por el sistema EPPENDORF (el usado en este trabajo). Dicho autor determina:

1/ Especificidad.- Es cierta, aunque no se determine una sólo enzima sino una " actividad enzimática " (Ver el apartado 5.2.2.1.).

2/ Exactitud.- Al mezclar dos concentraciones conocidas en diferentes proporciones y medir la LAP-S, el coeficiente de correlación entre el valor obtenido y el valor esperado es de 0,997, lo que indica una buena exactitud.

3/ Precisión.- Al efectuar varias laborantas 29 determinaciones usando pipetas diferentes y partiendo de un mismo pool de suero, el coeficiente de variación obtenido ($s/\bar{X} \cdot 100$) es de 4,45 %, lo que indica una buena precisión.

PEREZ MIRANDA (43) valora 10 veces la actividad LAP-O en una misma muestra de orina y encuentra un coeficiente de variabilidad del 12,3%, lo que indica una sensibilidad y reproductibilidad de la técnica dentro de los límites generalmente aceptados para este tipo de determinaciones.

En este trabajo se ha efectuado un doble ciego con 21 pares de muestras cada uno de ellos formados por orinas idénticas (Ver apartado 4.2.1.). Al comparar los promedios de estos datos apareados se ha encontrado una $p > 0,1$ por lo que no hay diferencia significativa entre los resultados.

Se concluye por lo tanto que la técnica es fiable.

5.3.3.- Conveniencia de la diálisis previa.-

Es conocida la existencia de inhibidores de la LAP en la orina (ver apartado 5.1.5.) por lo que la diálisis estaría teóricamente indicada a fin de arrastrarlos.

En este trabajo se ha efectuado un doble ciego con 23 pares de muestras, cada uno de ellos formado por orinas iguales pero una dializada y la otra no (ver apartado 4.2.2.). Al comparar los promedios de estos datos apareados se ha encontrado una $p > 0,05$ por lo que no hay diferencia significativa y la diálisis no sería estrictamente "necesaria". Sin embargo, al no hacerlo se obtienen valores más bajos por lo que la diálisis se considera "conveniente".

5.3.4.- Estudio estadístico.-

LUCKMANN (30) usa el método de percentiles y el test de WILCOXON, pero la mayoría de autores (2, 37, 43, 60) se inclinan por efectuar la valoración estadística como si se tratara de una distribución normal.

En este trabajo se han usado los parámetros estadísticos de la Distribución Normal (ver apartado 4.1.) efectuando las determinaciones correspondientes al estudio "paramétrico", aunque se aplicaba la prueba U o de MANN-WHITNEY si se demostraba que el estudio era "no paramétrico". En general se ha valorado siempre como ensayo unilateral al investigarse los aumentos de LAP-O (LAP-O "mayor de lo normal").

5.4.- DISCUSION DE LOS RESULTADOS.

La actividad LAP-0 está elevada en enfermedades renales y extrarrenales, por lo que esta determinación enzimática no representa más que un procedimiento adicional y no específico en el diagnóstico de las enfermedades renales primarias (30). No obstante, una vez descartada una enfermedad extrarrenal sí puede tener interés en el diagnóstico y pronóstico (30) de determinadas afecciones nefrourológicas.

Dada la poca bibliografía existente de las variaciones de LAP-0 en los niños, en la siguiente "discusión" se incluirán también los hallazgos referidos a adultos.

5.4.1.- Resultados en los niños sanos.-

Se han considerado como tales los niños aparentemente sanos que no habían presentado fiebre ni patología alguna en los últimos 5 días y con un Labstix urinario normal.

En la revisión bibliográfica efectuada no se ha podido encontrar ningún trabajo cualificado que indique los valores normales de LAP-0 en la edad infantil. Solamente APPEL (2) señala los resultados correspondientes a 18 niños de edades comprendidas entre 4 días y 13 años (ver el apartado 5.2.3.1.), estadística obviamente insuficiente. MIYAO (37) determina la excreción de LAP-0 en 90 niños sanos distribuidos en diferentes grupos según su edad, pero la relaciona con la proteinuria según el concepto de "actividad específica" (enzimuria / proteinuria); ello imposibilita su valoración absoluta y no nos permite adoptarlos como valores normales.

En este trabajo se han estudiado 128 niños normales distribuidos en 3 grupos de edad creciente (ver el apartado 4.3.), apreciándose que la actividad LAP-0 va disminuyendo (hallazgo ya citado por MIYAO -37-).

En lo que se refiere al sexo de los niños no hay diferencia significativa en los valores, aunque si existe una tendencia a la superior eliminación de LAP-O en las niñas. En la literatura revisada prácticamente todos los autores señalan la mayor excreción en las hembras pero sin diferencia significativa respecto a los varones (2, 43, 50, 60); sólo LUCKMANN (30) admite tal diferencia tras estudiar 133 pacientes de edades comprendidas entre 20 y 60 años, siendo mayor la excreción en los varones.

5.4.2.- Resultados en los enfermos no nefrourológicos.-

Se han considerado incluíbles en este grupo los niños afectos de patología no relacionada con el riñón ni el árbol urinario y con un Labstix en orina que mostrara ausencia de hematuria y de proteinuria superior a una + (0,3 gr.‰). En este grupo se han estudiado 192 niños sin tener en cuenta su sexo.

En la literatura se encuentran diversas citas que señalan el aumento de LAP-O en afecciones extrarrenales. Esta patología puede originar una elevación ligera o de poca duración de la actividad LAP-O (30).

Se ha reseñado aumento de LAP-O en:

1/ Enfermedades infecciosas.-

-sepsis meningocócicas (60), también comprobado en este trabajo ($p < 0,01$, diferencia muy significativa)

-neumonías y bronconeumonías (2, 37). APPEL (2) encuentra aumento en 4 de 7 casos. En este trabajo se ha determinado una $p < 0,05$ (diferencia muy significativa)

-hepatitis, junto con cirrosis hepática e ictericias obstructivas (30, 35, 37). RODRIGUEZ CUARTERO (50) sólo demuestra aumento de LAP-O en las cirrosis hepáticas. Las

hepatitis estudiadas en este trabajo han dado una $p > 0,05$, por lo que no hay diferencia significativa con el grupo normal

-meningitis (2.), encontrándose aumento en 3 de 6 casos. Los niños estudiados en este trabajo han dado una $p > 0,05$, por lo que no hay diferencia significativa.

-faringitis (2) en tres casos de 12

-absceso subfrénico (30)

-fiebre superior a $38,6^{\circ}$ C. que, según APPEL (2.), eleva la LAP-O en 8 casos de 12. (No nos parece adecuado tal estudio pues la fiebre siempre tiene una causa que debe dilucidarse).

En este trabajo se han estudiado también otras enfermedades infecciosas, encontrándose: $p > 0,05$ (no diferencia significativa) en las enteritis, tuberculosis y tos ferina; $p < 0,05$ (diferencia significativa) en las encefalitis; $p < 0,01$ (diferencia muy significativa) en los sarampiones y $p < 0,0005$ (diferencia altamente significativa) en las peritonitis.

2/ Enfermedades tumorales.-

-leucosis aguda en brote (2, 37); en este trabajo se ha comprobado una $p < 0,05$ (diferencia significativa).

-neuroblastomas (37)

-enfermedad de Hodking (2.)

-tumores hepatobiliopancreáticos (30,46).

En este trabajo se han estudiado también 6 tumores óseos (3 sarcomas de Ewing y 3 osteosarcomas) y dos leucosis agudas en remisión, no comprobándose diferencia significativa con el grupo normal.

3/ Enfermedades alérgicas(y afines).-

-todo tipo de alergia (37,46), y en especial el shock anafiláctico (la liberación de determinadas sustancias activa la fibrinolisis y al plasminógeno renal, aumentando la actividad peptidásica urinaria).

En este trabajo se han estudiado 8 niños afectos de asma bronquial, dos de celiacía y 5 de Schonlein-Henoch, apreciándose sólo diferencia muy significativa ($p < 0,005$) en estos últimos.

4/ Enfermedades endocrinometabólicas.-

-diabetes mellitus (37), que se ha comprobado en este trabajo al presentar una $p < 0,05$ (diferencia significativa)

-hipertiroidismo (37)

Se han estudiado también 8 niños afectos de deshidratación post-enteritis; no demostrándose diferencia significativa con el grupo normal.

5/ Enfermedades con destrucción tisular.-

-postoperatorio (30,60), que no se ha comprobado en este trabajo

-quemados (35)

-radioterapia tumoral (6)

En este trabajo se han estudiado 5 politraumatizados no comprobándose diferencia significativa con el grupo normal.

6/ Miscelánea.-

-drogas y medicamentos, como vasopresina (46), aspirina (13), estreptoquinasa (activa al plasminógeno renal aumentando la actividad peptidásica urinaria =46=).

En este trabajo se han estudiado 7 niños con intoxicación bar-

bitúrica, no demostrándose diferencia significativa.

También se han estudiado 10 niños con convulsiones, dos con dolor abdominal de origen psicógeno y dos cardiopatías no pudiéndose demostrar en ninguna ocasión diferencia significativa.

5.4.3.- Resultados en los enfermos nefrourológicos.-

Se han considerado incluíbles en este grupo los niños afectos de patología directamente relacionada con el riñón y/o el árbol urinario. En este grupo se han estudiado 220 casos patológicos correspondiente a 135 niños afectos de diferentes procesos, sin tener en cuenta su sexo.

En la literatura se encuentran numerosas citas que señalan la variación de la actividad LAP-O en las afecciones nefrourológicas más frecuentes. Se han descrito elevaciones en varias de ellas lo que puede tener un cierto valor diagnóstico, diagnóstico diferencial y pronóstico.

5.4.3.1.- Valor diagnóstico.-

La determinación de enzimas puede ayudar en el diagnóstico de un determinado síndrome clínico. Los aspectos a considerar son:

- tiene más valor el estudio conjunto de los cambios de varias enzimas (patrón enzimático) que el de una sola (55)

- tiene más valor la gráfica evolutiva durante todo el curso de la enfermedad que una determinación aislada en la fase aguda, en especial en el caso de la LAP-O (2).

- la elevación de grado moderado y de corta duración de la actividad LAP-O no suele indicar patología nefrourológica; viceversa, los valores claramente elevados y

persistentes pueden indicar una lesión tubular.

-los riñones previamente dañados presentan cifras de LAP-O más elevadas que los riñones sanos ante sobrecargas funcionales idénticas (2). En el presente trabajo se ratifica esta afirmación en el estudio de las pielonefritis agudas.

-las enzimurias pueden facilitar el diagnóstico precoz de afecciones clínicamente latentes (2), incluso antes de que se altere la función renal. En el presente trabajo se ha comprobado esta afirmación en una determinación de control efectuada en una niña afecta de síndrome nefrótico primario (Caso N.º 98) que presentó un valor elevado de LAP-O, y a los 20 días sufría un nuevo brote.

Se ha descrito una actividad LAP-O aumentada en:

1/ Pielonefritis agudas (2, 30, 37).- VAZQUEZ RODRIGUEZ (60) señala aumento de LAP-O en 4 enfermos de 17 afectos de pielonefritis aguda. En el presente trabajo 26 niños de 34 estudiados (76,5%) presentaron aumento de LAP-O ($p < 0,001$, diferencia altamente significativa); si los riñones se encuentran previamente dañados, la frecuencia del aumento de LAP-O es algo mayor y de aparición más precoz ($p < 0,001$, diferencia altamente significativa, ya en los tres primeros días). Si están sanos puede tardar de nueve a doce días en aumentar la LAP-O ($p < 0,001$, diferencia altamente significativa); VAZQUEZ RODRIGUEZ (60) indica aumento de LAP-O en 4 de 10 casos de tuberculosis renal.

2/ Tumores urogenitales (46).- VAZQUEZ RODRIGUEZ (60) cita aumento de LAP-O en cuatro de 12 tumores urogenitales estudiados. APPEL (2) no demuestra tal aumento. En el tumor de Wilms estudiado en el presente trabajo no ha habido aumento de LAP-O.

3/ Glomerulonefritis agudas (1, 2, 4, 6, 30, 37, 46).- DUBACH (13) y BALCELLS y cols. (3.) no han encontrado elevación de LAP-O en estas afecciones; los últimos autores lo han investigado en cuatro ocasiones. En el presente trabajo sólo se han considerado dos casos, en uno de los cuales se presentó aumento de la LAP-O en la fase aguda coincidiendo con una insuficiencia renal aguda transitoria.

4/ Glomerulonefritis focales (en la nefropatía de Schonlein-Henoch) (4, 60).- BALCELLS y cols. (3.) encuentran elevación de LAP-O en los tres casos estudiados. En el presente trabajo se ha comprobado que las glomerulonefritis focales estudiadas pueden o no elevar la LAP-O, y en el caso de que lo hagan siempre es en los tres primeros días del brote, de una manera ligera y sin diferencia significativa respecto al grupo normal. La valoración ha sido difícil teniendo en cuenta que algunos niños presentaban una microhematuria persistente.

5/ Sdr. Nefróticos primarios (2, 37, 46, 57).- En el presente trabajo también se ha comprobado el aumento de LAP-O con una $p < 0,005$ (diferencia muy significativa).

6/ Sdr. Nefróticos secundarios.- BALCELLS y cols. (3.) encuentran aumento de LAP-O en los ocho casos estudiados de glomerulonefritis subcrónica con síndrome nefrótico y en las 5 colagenosis con lesión renal; sin embargo los mismos autores (4) señalan que en las amiloidosis renales no aprecian aumento. En el presente trabajo se ha demostrado que en los tres primeros días los síndromes nefróticos secundarios, incluyendo la amiloidosis renal, presentan una $p < 0,005$ (diferencia muy significativa) y entre el 6º y 15º día una $p < 0,001$ (diferencia altamente significativa).

7/ Insuficiencias renales agudas (1, 4, 6, 30, 35). SANCHEZ IBARROLA (55) comprueba, tras estudiar nueve casos, un mayor aumento de LAP-O en las insuficiencias renales agudas orgánicas (necrosis tubulares) que en las funcionales. En el presente trabajo se ha comprobado un aumento altamente

significativo ($p < 0,001$) en los tres primeros días. Ello se explica por presentarse en esta situación un mayor sufrimiento tubular; los resultados pueden enmascarse por la oliguria acompañante.

8/ Daño renal:

-tóxico (2,38,46)

-hipóxico (46)

-disiónico: hiponatremia o hipokaliemia (46)

-medicamentoso: sulfamidas (2,35), antibióticos nefrotóxicos (Estreptomina, Gentamicina, Kanamicina),... BERGMANN (6) estudia cinco casos de riñones dañados tratados con antibióticos nefrotóxicos y comprueba el aumento de LAP-O en los dos primeros días y posteriormente. En el presente trabajo se ha visto una mayor frecuencia de aumento de LAP-O si el riñón estaba previamente dañado, aunque puede aceptarse que el tratamiento con Gentamicina o Kanamicina no suele aumentar la LAP-O en los tres primeros días.

-por contrastes (2,35). LUCKMANN (30) refiere aumento de LAP-O en 10 de 20 pielografías practicadas, incluyendo las retrógradas. (El aumento en éstas podría ser producido no por el contraste sino por la hidronefrosis aguda yatrogénica). BERGMANN (6) estudia cinco casos con riñones muy dañados encontrando aumento de LAP-O en los dos primeros días post-pielografía endovenosa. BARTELS y cols. (5) señalan aumento de LAP-O tras las pielografías endovenosas por el posible efecto directo del yothalamato en el epitelio tubular. En el presente trabajo no se ha demostrado aumento de LAP-O tras la pielografía endovenosa; ello podría ser debido a la menor toxicidad de los contrastes actualmente empleados o a la mejor dosificación de los mismos.

-por manipulaciones en las vías urinarias (4,60), sean sondajes, cistoscopias, cistografías, pielografías retrógradas,... En el presente trabajo no se ha podido comprobar tal aumento en las 35 cistografías estudiadas, pero sí en una de las 4 cistoscopias (sin diferencia

significativa). Algunos casos con reflujo vesicoureteral importante presentaron tras la cistografía un discreto aumento de LAP-O.

-por intervenciones urológicas. LUCKMANN (30) señala aumento de LAP-O a partir del 2.º día y durante dos semanas. En el presente trabajo se ha estudiado en los tres primeros días postintervención no comprobándose aumento; la posible elevación posterior se ha atribuido a cuadros discretos de hidronefrosis aguda. Las intervenciones directas sobre el riñón con lesión de su parénquima pueden presentar aumento de LAP-O, mientras que las intervenciones sobre las vías excretoras no suelen hacerlo.

-por el embarazo (3).

Se ha descrito una actividad LAP-O normal en:

1/ Cistitis (2, 30, 60). En el presente trabajo también se ha comprobado esta afirmación al no apreciarse diferencia significativa entre los casos estudiados y el grupo normal. Sin embargo, entre los días 18 y 21 puede presentarse un ligero aumento de LAP-O (no significativo) que podría explicarse por la afectación discreta del intersticio renal después del período de ascensión del germen por las vías urinarias.

2/ Procesos renales crónicos (Pielonefritis crónica, glomerulonefritis crónica) (2, 3, 4, 6, 30). En el presente trabajo también se ha comprobado al no demostrarse diferencia significativa entre los valores máximos hallados y el grupo normal.

3/ Traumatismos renales (60). En el presente trabajo se ha podido comprobar al no demostrarse diferencia significativa con el grupo normal, aunque pueden elevarse ligeramente los valores de LAP-O en la fase aguda.

4/ Nefrolitiasis (30). En el presente trabajo se ha comprobado tal afirmación en los cálculos libres en pelvis pero no en los que están emigrando o enclavados en ureteres (originan una hidronefrosis aguda).

En el presente trabajo se han estudiado también otras situaciones nefrourológicas no consideradas en la literatura.

1/ Malformaciones del aparato urinario.- Se han estudiado 14 casos no comprobándose diferencia significativa con el grupo normal. Ello era de esperar al no existir un proceso parenquimatoso renal en actividad.

2/ Bacteriurias.- Se han estudiado 14 casos no comprobándose diferencia significativa con el grupo normal. Ello se explica al no existir patología intersticial aguda.

3/ Hidronefrosis agudas.- Se han estudiado 14 casos demostrándose aumento significativo ($p < 0,05$) de LAP-0 en los tres primeros días y altamente significativo ($p < 0,001$) hasta el 12º día. La curva obtenida es semejante a la de la insuficiencia renal aguda pero con una fase previa ascendente (instauración progresiva del sufrimiento tubular).

4/ Tubulopatías metabólicas.- Se han estudiado 4 casos demostrándose que pueden aparecer picos de LAP-0.

5.4.3.2.- Valor diagnóstico diferencial.-

Algunos autores han señalado el diferente comportamiento de la LAP-0 en enfermedades parecidas y difícilmente diferenciables con los métodos clínicos y analíticos de rutina. En estos casos, el estudio de la actividad LAP-0 podría tener valor en el diagnóstico diferencial. Los aspectos interesantes son:

1/ Diagnóstico diferencial entre las pielonefritis agudas y las cistitis.

APPEL, (2) describe aumento de LAP-O en las pielonefritis agudas mientras que las cistitis no lo presentan. En el presente trabajo se ha ratificado tal afirmación al comprobar que las cistitis no presentan en ningún momento aumento significativo de la LAP-O, mientras que las pielonefritis agudas sí pueden darlo. Al comparar ambos grupos en los tres primeros días de enfermedad, las pielonefritis agudas presentan una eliminación significativamente superior ($p < 0,05$) de LAP-O que las cistitis. Como norma práctica, si en una infección urinaria se demuestra un aumento de LAP-O ello aboga a favor de un origen pielonefrítico.

2/ Diagnóstico diferencial entre los síndromes nefróticos secundarios y los primarios.

VAZQUEZ RODRIGUEZ (60) señala que los síndromes nefróticos secundarios aumentan más la LAP-O que los primarios. En el presente trabajo se demuestra un desigual comportamiento en la gráfica evolutiva de la LAP-O en los síndromes nefróticos primarios y secundarios. Por todo ello, se acepta la afirmación de VAZQUEZ RODRIGUEZ (60) cuando indica que el estudio enzimático urinario puede orientar etiológica y anatómicamente la valoración clínica de los síndromes nefróticos.

Al comparar ambos tipos de síndromes nefróticos en el presente trabajo se aprecia que los primarios dan precozmente los valores máximos, mientras que los secundarios tardan algún tiempo, persistiendo los valores elevados y apareciendo picos de LAP-O; los valores de LAP-O tienden a ser mayores en los secundarios que en los primarios ($p < 0,05$, diferencia significativa, entre los seis y 15 días), tal como ya indicó VAZQUEZ RODRIGUEZ. Todos estos hallazgos se explican por la diferente selectividad de la proteinuria y duración de la lesión anatómo-patológica renal (brotes en los síndromes nefróticos secundarios a glomerulonefritis crónicas específicas; ejemplo: amiloidosis renal).

5.4.3.3.- Valor pronóstico.-

También se ha atribuído a la LAP-O un cierto valor pronóstico, pues la normalización de sus valores indica que la enfermedad de fondo retrograda (2).

LUCKMANN (30) señala que el grado de actividad de la enfermedad causal puede ser estimado con el control de la LAP-O durante su curso.

SANCHEZ IBARROLA (55) estudia la gráfica evolutiva de LAP-O (entre otras enzimas) a los 1,7 y 14 días en seis insuficiencias renales agudas orgánicas (necrosis tubulares) y tres funcionales; mientras mejora clínica y analíticamente la enfermedad se comprueba una normalización progresiva de los valores de LAP-O.

SZASZ (57) describe un aumento significativo de la LAP-O en los síndromes nefróticos con proteinuria superior a 1 gr/día, pero indica que una excreción muy elevada de LAP-O no implica un peor pronóstico pues también se observa en los casos más benignos durante las recidivas.

MIYAO y cols. (37) señalan el aumento de LAP-O en las glomerulonefritis agudas y su normalización progresiva al mejorar el cuadro.

En el presente trabajo se ha comprobado que:

-al curar la enfermedad se normalizan los valores de LAP-O

-todos los casos controles estudiados han mostrado valores normales de LAP-O

-un descenso paulatino de la actividad LAP-O con normalización de sus valores indica un buen pronóstico de la afección (en el caso N.º 110 -síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis proliferativa endo y extracapilar tipo I-II en una nefropatía de Schonlein-Henoch-, la normalización persistente de los valores de LAP-O se produjo con proteinurias superiores a 1 gr/l, remitiendo completamente el cuadro 6 meses después).

5.4.3.4.- Correlaciones con otros parámetros.-

Se han estudiado las posibles correlaciones existentes entre la actividad LAP-O y otros parámetros:

1/ LAP sérica.- Todos los autores están de acuerdo en que no hay correlación entre la LAP-S y la LAP-O (4, 37, 38, 55, 57). BALCELLS y cols. (4) indican que cuando se produce aumento de LAP-S en las hepatopatías aparece una excreción aumentada de LAP-O en todos los casos, pero sin correlación significativa. Ello se debería, según MASON (32) a que la bilirrubina indirecta interferiría en la célula renal la formación de fosfatos ricos en energía, alterándose la permeabilidad de la membrana celular.

En el presente trabajo se ha ratificado esta afirmación al comprobarse una $r = 0,0066$, con correlación prácticamente nula.

2/ Hematuria.- BALCELLS y cols. (4) indican que no existe correlación entre la LAP-O y la hematuria.

En el presente trabajo no ha sido posible determinar con significación estadística si la presencia de hematíes en la orina aumenta la LAP-O, puesto que si están en cantidad considerable es indicio de una enfermedad nefrourológica en actividad y las alteraciones de la LAP-O propias de la misma interferirían a las originadas por los hematíes. Para intentar dilucidarlo se han recogido 52 resultados de LAP-O correspondientes a determinaciones con hematuria superior a 200.000/min. y sin proteinuria importante. Se puede apreciar (ver el apartado 4.5.3.2.) que en 33 de los 52 casos (63,5%) el valor está dentro de los límites de la normalidad, lo que sugiere sobremanera que los hematíes no aumentan la LAP-O.

3/ Proteinuria.- BALCELLS y cols. (4) y APPEL (2) no han encontrado correlación entre la LAP-O y la proteinuria. SZASZ (57) sí la demuestra cuando la proteinuria es mayor a 1 gr./ día.

En el presente trabajo se ha visto que una proteinuria superior a 3 gr/l presenta una correlación muy significativa ($r = 0,454$, $p < 0,01$) con la LAP-0 y una diferencia altamente significativa ($p < 0,001$) con los valores de LAP-0 correspondientes a proteinurias inferiores a dicha cifra, que por sí sólo no aumentan la LAP-0 (al comparar dos grupos con las mismas enfermedades de base y diferente proteinuria no se aprecia diferencia significativa, lo que sugiere que la proteinuria no aumenta la LAP-0). Al estudiar la actividad enzimática LAP-0 en los diversos tipos de proteinuria se demuestra:

-un origen parenquimatoso renal de la misma, al presentar un aumento muy significativo ($p < 0,01$) los niños no nefróticos con proteinuria ≤ 3 gr./l en relación con los niños nefróticos que presentan la misma filtración proteica.

-que la LAP-0 procede en gran parte de la filtración renal, al presentar un aumento altamente significativo ($p < 0,001$) los niños nefróticos con proteinuria > 3 gr./l en relación con cualquier niño que presente una filtración proteica ≤ 3 gr./l.

-que la excreción de la LAP-0 no depende exclusivamente de su tamaño molecular, tal como ya habían indicado SZASZ (57) y MIYAO (37). Esto se comprueba al no encontrar diferencia significativa entre las actividades LAP-0 correspondientes a las proteinurias selectivas y no selectivas.

4/ Bacteriuria.- BALCELLS y cols. (4) indican la posibilidad de que las bacterias eleven algunas enzimas urinarias. APPEL (2) no encuentra tal correlación.

En el presente trabajo se ha comprobado que las bacteriurias no elevan en ningún momento la LAP-0.

5/ Uremia.- BALCELLS y cols. (4) no encuentran correlación entre la LAP-O y el grado de uremia.

En cuanto a la gráfica evolutiva de la LAP-O, LUCKMANN (30) señala que las enfermedades renales con valores normales de LAP-O en el comienzo de la investigación no presentan elevación alguna de la actividad LAP en controles ulteriores.

En el presente trabajo no se ha comprobado esta afirmación al apreciarse elevaciones tardías en algunos enfermos renales (síndrome nefrótico secundario, hidronefrosis aguda,...).

SANCHEZ IBARROLA (54) señala un significativo aumento de LAP sérica en la patología nefrourológica experimental, al administrar un tóxico mercurial. Este destruye selectivamente los túbulos renales proximales y origina una lesión cortical difusa que respeta a los glomérulos.

En el presente trabajo se ha apreciado aumento de LAP-S en las glomerulonefritis agudas y en las glomerulonefritis focales; algunas determinaciones en el límite superior normal han sido encontradas en las pielonefritis agudas, insuficiencias renales agudas e hidronefrosis agudas.

5.4.4.- Resultados en patología pediátrica

Se han efectuado muy pocas investigaciones de la actividad LAP-O en Pediatría.

En 1.965, SZASZ y cols. (57) estudiaron 19 niños normales y 30 niños con síndrome nefrótico efectuando 72 determinaciones de enzimuria (GOT, GPT, fosfatasas alcalinas, LAP y beta-glucuronidasa), algunas sólo en la fase aguda y otras durante todo el curso evolutivo (cada cuatro-diez días).

En 1.972, MIYAO y cols. (37) investigaron la actividad de 7 enzimas (lisozima, amilasa, fosfatasas alcalinas, GOT, LDH, LAP y beta-glucuronidasa) y sus isoenzimas en 90 niños sanos y 260 enfermos renales y extrarrenales. Efectuaron determinaciones en la fase aguda de dichas enfermedades y durante el curso evolutivo de las glomerulonefritis agudas (cada 7 días).

En 1.973, APPEL y cols. (2) determinaron la actividad de tres enzimas (LDH, fosfatasas alcalinas y LAP) en 18 niños sanos y 46 enfermos renales y extrarrenales. En cada caso sólo se efectuó una determinación en la fase aguda.

En general se puede apreciar que los grupos controles están formados por pocos niños y que las determinaciones durante la enfermedad no se han practicado o sólo lo han sido a intervalos largos y/o irregulares.

En el presente trabajo se ha procurado investigar la actividad LAP-O en un mayor número de niños sanos y enfermos, determinando en los nefrourológicos la gráfica evolutiva de la LAP-O durante su enfermedad (determinaciones cada tres días).

Los resultados obtenidos en estos trabajos han sido comparados con el presente en los apartados anteriores.

VI.- RESUMEN Y CONCLUSIONES.

El uso de determinaciones enzimáticas como método de rutina ha mejorado sobremedida las posibilidades diagnósticas en la medicina clínica. Las enzimas más estudiadas han sido las séricas, aunque en las tres últimas décadas se han verificado importantes investigaciones en las enzimas urinarias.

Las publicaciones referentes a enzimas urinarias en patología infantil son muy escasas, y todavía más las relativas a la LEUCINOAMINOPEPTIDASA URINARIA (LAP-O).

LINDERSTROM-LANG en 1.929 descubrió una enzima a la que llamó leucilpeptidasa separándola del complejo enzimático hasta entonces conocido como "erepsina intestinal". GOLDBARG y RUTENBURG en 1.958 fueron los primeros en señalar el aumento considerable de la LAP-O en los procesos malignos pancreáticos y otras neoplasias.

La LAP pertenece al grupo de las aminopeptidasas y realiza la hidrólisis del aminoácido N-terminal de los L-leucilpéptidos, liberando L-leucina y el correspondiente péptido. En la Clasificación Internacional de Enzimas corresponde al número 3.4.1.1.

Esta enzima se encuentra ampliamente distribuida por casi todos los tejidos y líquidos corporales, siendo su localización citoplasmática en el 100%, bien microsomial o en el resto de estructuras. El parénquima renal y sobre todo las células en cepillo de los túbulos proximales son especialmente ricos en esta enzima, por lo que no es de extrañar el aumento que experimenta en diversas nefropatías.

La LAP no es una enzima aislada sino una "actividad enzimática" realizada por un conjunto de aminopeptidasas. Después de que HANSON y cols. separaran la clásica LAP-citoplasmática de la (s) aminocilpeptidasa (s) microsomial (es) fué posible diferenciar estas dos enzimas. La "LAP-citoplasmática (no microsomial)" hidroliza específicamente la leucinamida y es la "verdadera LAP"; mientras que la "LAP-microsomial" rompe la leucina-beta-naftilamida, leucina-p-nitroanilida y otros aminoácidos. La LAP considerada en este

trabajo es la "LAP-microsomial".

La isoenzima de la LAP-O de origen renal puede demostrarse por electroforesis y corresponde a la banda que aparece en la zona de las gamma-globulinas; la isoenzima sérica ocupa la zona de las alfa-1-globulinas prolongándose en la alfa-2.

En el presente trabajo se pretende determinar el rango normal de LAP-O en los niños, valorar las variaciones de LAP-O en la fase aguda de las enfermedades no nefrourológicas y estudiar la gráfica evolutiva de LAP-O en las enfermedades nefrourológicas. En este apartado se discutirá su valor diagnóstico, diagnóstico diferencial y pronóstico y sus posibles correlaciones con la LAP sérica, proteinuria y hematuria.

0

0

0

Se han estudiado 455 niños de ambos sexos y edades comprendidas entre 1 mes y 12 años. En ellos se han considerado 540 casos diferentes, entre normales y patológicos, y se han obtenido 1.205 determinaciones válidas de la actividad LAP-O, en un total de 1286 verificadas.

Estos niños se han distribuido en tres grandes grupos:

1/ Grupo de niños sanos.- Se han considerado como tales los niños aparentemente sanos que no habían presentado fiebre ni patología alguna en los últimos cinco días y con

un Labstix urinario (proteinuria, glucosuria, cetonuria, pH, hematuria) normal.

En este grupo se han estudiado 128 niños distribuidos según su edad y sexo. En cada uno de ellos sólo se ha verificado una determinación de LAP-O.

2/ Grupo de enfermos no nefrourológicos.- Se han considerado como tales los niños afectos de patología no relacionada con el riñón ni el árbol urinario, y con un Labstix que mostrara ausencia de hematuria y de proteinuria superior a 4 (0,3 gr. %).

En este grupo se han estudiado 192 niños distribuidos según su enfermedad de base. En cada uno de ellos se ha efectuado una determinación de LAP-O en la fase aguda y, en ocasiones, otras durante el curso evolutivo.

3/ Grupo de enfermos nefrourológicos.- Se han considerado como tales los niños afectos de patología directamente relacionada con el riñón y/o el árbol urinario. El diagnóstico se ha establecido al juzgar el caso según los protocolos aceptados.

En este grupo se han estudiado 220 casos patológicos correspondientes a 135 niños afectos de diferentes procesos y distribuidos en dos grandes subgrupos:

a.- Enfermos en brote agudo.- Se han considerado como tales los niños que presentan un proceso nefrourológico en evolución. En este subgrupo se han estudiado 167 casos patológicos. En cada uno de ellos se han efectuado varias determinaciones de LAP-O y valorado su gráfica evolutiva a lo largo de la enfermedad; se ha procurado que el intervalo entre las determinaciones fuera siempre de tres días.

b.- Enfermos controles.- Se han considerado como tales los niños que habiendo presentado un proceso nefrourológico se encuentren en completa remisión clínica y analítica desde, como mínimo, un mes antes. En este subgrupo se han estudiado 53 casos controles. En cada uno de ellos se han efectuado una o varias determinaciones de LAP-O.

Se ha usado el Método de JOSCH, en el cual bajo la acción de la LAP el péptido sintético leucil-p-nitranilida (LAP-MONOTEST^R, de la casa Boehringer Mannheim) se desdobra en p-nitroanilina (de color amarillo) y leucina. La intensidad de color amarillo producido, medida en un espectrofotómetro Eppendorf a la longitud de onda de 405 nm., es proporcional a la cantidad de enzima presente en la muestra.

La recolección de orina ha durado entre 8 y 24 h., incluyendo el periodo nocturno. Se ha efectuado con bolsas adheridas o por recogida de micciones sucesivas. No se ha determinado el volumen exacto en los niños más pequeños pues para ello habría sido preciso sondarlos, lo que podría alterar los resultados por manipulación de las vías urinarias.

No se le ha añadido ningún tipo de conservador especial y la orina se ha guardado a la temperatura ambiente.

En el mismo día de su recogida, aproximadamente 20 ml. de la muestra han sido filtrados con papel de filtro corriente, y dializados por medio de tubos Visking frente a agua fluyendo del grifo durante 2 h.

Los valores de la LAP-O se han expresado en Unidades Internacionales,/ sea como "mU/ml" (si no se conoce el volumen exacto de la orina en 24 h.) o como "mU/min/1,73 m²" (si se conoce tal volumen). Esta segunda concepción es la más exacta, pues indica la eliminación enzimática urinaria en la unidad de tiempo y para una superficie corporal de 1,73 m² (la del adulto); en el presente estudio se ha aplicado a los niños mayores de 5 años.

Los resultados se han representado gráficamente en cada enfermedad nefrourológica, apreciándose la evolución de la LAP-0 a lo largo de la misma.

Se ha determinado la frecuencia del aumento de LAP-0 en cada afección y la cuantía de dicho aumento; para valorar este segundo aspecto se han calculado los valores promedios en cada intervalo evolutivo y se ha estudiado la posible existencia de diferencia significativa con el grupo normal en la fase aguda (tres primeros días) y en el intervalo de promedio máximo. También se ha valorado la forma de la curva de LAP-0 en cada afección, comparándola con la de otros procesos clínicamente semejantes. En algunas ocasiones se han efectuado comparaciones estadísticas entre afecciones diferentes.

0

0

0

CONCLUSIONES.

Tras este estudio se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1.- La determinación enzimática de la LAP-0 puede efectuarse de una manera sencilla y rápida. La técnica es fiable, mostrando en los niños sanos disminución de la LAP-0 con la edad y ninguna diferencia significativa respecto al sexo.

2.- El rango normal ($\bar{x} \pm 2s$) de la LAP-0 ha oscilado entre 0 y 16,2 mU/ml en los niños de edad comprendida entre 1 mes y 2 años, entre 0 y 11,3 mU/ml en los mayores de 2 años que no lleguen a 5 y entre 0 y 7,7 mU/ml (ó 0 y 7 mU/min/1,73 m²) en los mayores de 5 años y menores de 12.

3.- Los aumentos de LAP-0 en las enfermedades no nefrourológicas han sido poco frecuentes (17,7% de los casos) y discretos (ligeramente elevados en el 64,7% de los casos con aumento) salvo en las enfermedades infecciosas (abarcán el 83,3% de los casos con valores de LAP-0 medianamente o muy elevados. No se ha comprobado aumento significativo ($p > 0,05$) de LAP-0 en: enteritis, hepatitis, meningitis, tuberculosis pulmonares, tos ferinas, tumores óseos, leucosis agudas en remisión, asma bronquiales infantiles, celiaquías, deshidrataciones por gastroenteritis, politraumatismos, postoperatorios, intoxicaciones barbitúricas, convulsiones, dolores abdominales de origen psicógeno y cardiopatías. El aumento ha sido significativo ($p < 0,05$) en: bronconeumonías, neumonías, encefalitis, leucosis agudas en brote y diabetes mellitus; muy significativo ($p < 0,01$) en: sepsis, sarampiones y síndromes de Schonlein-Henoch y altamente significativo ($p < 0,001$) en las peritonitis. Por lo tanto, en la práctica tiene poca importancia el aumento de LAP-0 que puedan producir las enfermedades no nefrourológicas salvo si se trata de enfermedades infecciosas importantes, leucosis agudas en brote, síndromes de Schonlein-Henoch o diabetes mellitus descompensadas.

4.- Las pielonefritis agudas han aumentado la LAP-0 en el 76,5% de los casos; si los riñones se encuentran previamente dañados el aumento de LAP-0 es más frecuente, más precoz, más elevado y más duradero. Las pielonefritis agudas en riñones sanos han dado una curva de LAP-0 descendente y las pielonefritis agudas en riñones enfermos la han presentado unimodal simétrica. No se ha comprobado aumento significativo ($p > 0,05$) de LAP-0 en los tres primeros días de las pielonefritis agudas en riñones

sanos; sí ha existido aumento altamente significativo ($p < 0,001$) en las pielonefritis agudas en riñones sanos entre los días 9º y 12º y en las pielonefritis agudas en riñones enfermos en los tres primeros días y entre el 15º y 21º.

5.- Las cistitis han elevado raramente (14,3%) la LAP-O en los 12 primeros días de enfermedad, y la mitad de las que no lo han aumentado pueden hacerlo después pero no significativamente. Las cistitis han dado una gráfica de LAP-O unimodal simétrica y casi rectilínea.

6.- Las bacteriurias asintomáticas no han aumentado la LAP-O en ninguna ocasión, siendo su gráfica prácticamente recta.

7.- Cuando las glomerulonefritis focales han elevado la LAP-O (4/8), ello ha tenido lugar en los tres primeros días del brote (ligeramente y no significativo) y la curva evolutiva ha sido descendente; pueden reaparecer elevaciones repetidas (picos) de LAP-O, en especial si la microhematuria es persistente.

8.- Los síndromes nefróticos primarios han aumentado siempre la LAP-O, con curva evolutiva descendente y presentando un aumento muy significativo ($p < 0,005$) en los tres primeros días. Los síndromes nefróticos secundarios también han aumentado de forma constante la LAP-O, con curva evolutiva multimodal (con varios picos de LAP-O) y comprobándose un aumento muy significativo ($p < 0,005$) en los tres primeros días y altamente significativo ($p < 0,001$) entre el 6º y 15º.

9.- Las insuficiencias renales agudas intensas han aumentado siempre la LAP-0, con curva evolutiva descendente y comprobándose un aumento altamente significativo ($p < 0,001$) en los tres primeros días.

10.- Las hidronefrosis agudas han elevado siempre la LAP-0, con curva evolutiva unimodal asimétrica sesgada a la derecha y comprobándose un incremento significativo ($p < 0,05$) en los tres primeros días y altamente significativo ($p < 0,001$) en los siguientes hasta el 12º.

11.- Las intervenciones quirúrgicas sobre un riñón con lesión de su parénquima han presentado aumento de LAP-0 en el 22,2% mientras que las intervenciones sobre las vías excretoras sólo lo han experimentado en el 3,3%; en ningún caso se ha comprobado una elevación significativa.

12.- El tratamiento con antibióticos nefrotóxicos en pacientes con afecciones renales incrementa más la LAP-0 que en niños con riñones sanos. El tratamiento con Gentamicina o Kanamicina a las dosis habituales no ha aumentado la LAP-0 en los tres primeros días.

13.- Los traumatismos renales no han modificado la LAP-0 o sólo han producido una ligera elevación en la fase aguda. Las litiasis renoureterales con cálculo implantado en la pelvis renal no han aumentado la LAP-0 mientras que sí lo han hecho los cálculos emigrando o enclavados en el uréter. Las tubulopatías metabólicas han cursado con elevaciones repetidas de LAP-0. Las malformaciones del aparato urinario, pielonefritis crónicas, pielografías endovenosas, cisto-

grafías y cistoscopias no han dado lugar a elevación de LAP-O. Ni la proteinuria ni la hematuria por sí solas la han aumentado. Los enfermos ya curados de su proceso nefrourológico han presentado siempre cifras normales de LAP-O.

14.- Las enfermedades nefrourológicas no han elevado la LAP-sérica. No se ha comprobado correlación entre la LAP-O y la LAP-S.

15.- Toda proteinuria superior a 3 gr./l ha dado lugar a un aumento muy significativo ($p < 0,01$) de LAP-O ($r = 0,454$).

16.- El origen de la LAP-O radicaría en parte en el parénquima renal explicando su aumento muy significativo ($p < 0,01$) en los niños no nefróticos con proteinuria ≤ 3 gr./l en relación con los niños nefróticos que presentan la misma filtración proteica. También puede proceder de la filtración renal, con lo que se explicaría el aumento altamente significativo ($p < 0,001$) en los niños nefróticos con proteinuria > 3 gr./l en relación con cualquier niño que presente una filtración proteica ≤ 3 gr./l. La excreción de LAP-O no depende exclusivamente de su tamaño molecular, lo que explica el no encontrar diferencia significativa entre las actividades LAP-O correspondientes a las proteinurias selectivas y no selectivas, aunque éstas den un promedio mayor.

17.- La actividad LAP-O tiene valor en el diagnóstico diferencial entre las pielonefritis agudas y las cistitis (las pielonefritis agudas presentan una eliminación de LAP-O significativamente mayor - $p < 0,05$ - que las cistitis) y entre los síndromes nefróticos (los primarios dan precozmente los va-

lores máximos, mientras que los secundarios tardan algún tiempo, persistiendo alta la excreción y apareciendo elevaciones repetidas -picos- de LAP-O; sus valores tienden a ser mayores en los secundarios que en los primarios -p < 0,05, diferencia significativa- entre el 6º y 15º días).

18.- La LAP-O tiene también un valor pronóstico pues un descenso paulatino de su actividad con normalización de sus cifras indica la evolución hacia la curación.

VII.- BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA

1.- AMADOR, E.; WACKER, W.E.C.: "Enzymes in genitourinary disease".

In: E.L. Loodley, Diagnostic enzymology. Philadelphia. Ley & Febriger 1.970.

2.- APPEL, W.; SCHILLING, W.; HUTH, E.: "Zur enzymdiagnostik im harn bei Kindern".

Z. Kinderheilk, 114, 233, 1.973.

3.- BALCELLS, A.; VAZQUEZ, J.J.; PEREZ SANDOVAL, D.: "Actividad enzimática de la orina en nefropatías médicas por hipersensibilidad".

Rev. Clín. Esp., 107, 256, 1.967.

4.- BALCELLS, A.; PEREZ SANDOVAL, D.; VAZQUEZ, J.J.: "Correlaciones entre enzimuria y otras constantes biológicas". Med. Clínica, 49, 369, 1.967.

5.- BARTELS, H y cols.: "Der Einfluss der intravenosen pyelographie auf die Ausscheidung un Leucinarylamidase und gamma-glutamyltranspeptidase im Urin bei Kindern".

M Schr. Kinderheilk, 123, 424, 1.975.

6.- BERGMANN, H.; SCHELER, F.: "Der nachweis tubulärer Funktionsstörungen der Niere durch Bestimmung der Amino-peptidase-Aktivität im Harn".

Klin. Wschr, 42, 275, 1.964.

7.- COONROD, D.; PATERSON, P.Y.: "Urinary beta-glucuronidase in renal injury. I. Enzyme assay conditions and response to mercuric chloride in rats".

J.Lab. Clin. Med., 73, 6, 1.969.

8.- CRUZ, M.: "Pediatria", Tomo II.

2.ª Ed., Ed. Romargraf, Barcelona, 1.976.

9.- CHABAS, J.: "Enzimología".

Ed. Científico Médica, Barcelona, 1.969.

10.- DIETZ, A.A.; LAVERNE, H.K.; FOXWARTHY, D.T.: "Correlation of serum and urine enzyme activity in patients with acute myocardial infarction".

Clin. Chem., 13, 359, 1.967.

11.- DUBACH, U.C.: "Quantitative distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase and isocitric dehydrogenase in the human nephron".

Experientia, 21, 263, 1.965.

12.- DUBACH, U.C.: "On the origin of lacticdehydrogenase isoenzymes in urine".

Helv. Med. Acta, 33, 139, 1.966.

13.- DUBACH, U.C.: "Enzymbestimmungen in der nephrologischen Diagnostik".

Schweiz. Med. Wschr., 100, 1.568, 1.970.

14.- DUNN, M.; MARTINS, J.; RESIMANN, K.R.: "The disappearance rate of glutamic oxalacetic transaminase from the circulation and its distribution in the body's fluid compartments and secretions".

J. Lab. Clin. Med., 51, 259, 1.958.

15.- FANCONI, C.; WALLGREN, A.: "Tratado de Pediatría".

8.ª Ed. Ed. Morata, Madrid, 1.968.

16.- FIGUERAS, J.; BALLESTA, A.; COROMINAS, A.; CRUZ, M.: "Valoración de la actividad LAP-urinaria en niños sanos".

Archivos de Pediatría. (en prensa).

17.- GELDERMAN, A.H.; GELBOIM, H.W.; PEACOCK, A.C.: "Lactic dehydrogenase isoenzymes in urine from patients with malignancies of the urinary bladder".

J. Lab. Clin. Med., 65, 132, 1.965.

18.- GIBINSKI, K.: "La gamme-glutamyl-transpeptidase a l'état physiologique et pathologique".

Rev. Int. Hepat., 16, 1.249, 1.966.

19.- GOLDBARG, J.A.; RUTENBURG, A.M.: "The colorimetric determination of leucine aminopeptidase in urine and serum of normal subjects and patients with cancer and other diseases".

Cancer, 11, 282, 1.958.

20.- GOLDBARG, J.A.; PINEDA, E.P.; RUTENBURG, A.M.: "Measurement of activity of LAP in serum, urine, bile and tissues".

Am. J. Clin. Path., 32, 571, 1.959.

21.- GOLISCH, G.: "Die leucin-aminopeptidase-aktivität in Harn von patienten mit malignen Tumoren".

Klin. Wsch., 38, 968, 1.960.

22.- HAMBURGER, J.: "Nefrología".

Ed. Toray, Barcelona, 1.967.

23.- HANSON, H.; BOHLEY, P.; MANNSFELDT, H.G.: "Zur Verwendung von L-leucin-beta-naphthylamid als spezifisches substrat zur Bestimmung von LAP".

Clin. Chim. Acta, 8, 555, 1.963.

24.- HASEGAWA, Y.: "Urinary glutamic oxalacetic transaminase activity in healthy and diseased children with acute glomerulonephritis and nephrosis".

Acta Pediat. Jap., 7, 67, 1.965.

25.- HASEGAWA, Y.; MIYAO, M.; KITAMURA, Y.; MATSUZAWA, T.; KATSUNUMA, N.: "Urinary aspartate transaminase in childhood".

J. Vitaminol, 14,1, 1.968.

26.- JELAVIC, D.: "Nefropatías médicas".

2.ª Ed, Ed. Elexpuru Hermanos S.A., Zamudio, Bilbao, 1.974.

27.- JOSCH, W.; DUBACH, U.C.: "Urin-Arylamidase".

Z. Clin. Chem., 5, 59, 1.967.

28.- KEMP, E.; LAUSEN, T.: "Investigation of the excretion of enzymes in urine".

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 12, 463, 1.960.

29.- KLEINER, H.: "Mise en evidence histochimique d'une activité LAP dans la placenta humaine normale".

Gynecologie Obst., 62, 191, 1.963.

30.- LUCKMANN, E.; KORNER, F.: "Die leucin aminopeptidase in harn bei nierenerkrankungen".

Klin. Wschr., 50, 1.003, 1.972.

31.- MACALALAG, E.V., Jr.; PROUT, G.R., Jr.: "Confirmation of the source of elevated urinary lactic dehydrogenase in patients with renal tumors".

J. Urol., 92, 416, 1.964.

32.- MASON, E.E.; CHERNIGOY, F.A.; GULESSERIAN, H.P.; TECTOR, A.J.: "Enzymurie in icteric surgical patients".

Surg. Gyn. Obst., 2, 333, 1.966.

33.- MATTENHEIMER, H.: "Enzymology of renal tissue".

In Dubach, U.C., ed. Enzymes in Urine and Kidney. Berne, Hans Huber, 1.968, pag. 119.

34.- MATTENHEIMER, H.; POLLAK, V.E.; MUEHRKE, R.C.: "Quantitative enzyme patterns in the nephron of the healthy human kidney".

Nephron, 7, 144, 1.970.

35.- MATTENHEIMER, H.: "Enzymes in the urine".

Med. Clin. N. Amer., 55, 1.493, 1.971.

36.- MIYAO, M.; HASEGAWA, Y.; MATSUDA, H.; MATSUMURA, I.;

IMAOKA, M.: "Urinary alkaline phosphatase level in children".

Tokushima J. exp. Med., 15, 65, 1.968.

37.- MIYAO, M.; HASEGAWA, Y.; KOCHI, T.; YAMAGATA, Y.;

IMAGAWA, K.; KATO, M.; KUROBE, M.; TSUJI, M.; MATSUMURA, K.;

MATSUDA, H.: "Die Enzymansscheidung im Urin. Unter normalen und pathologischen Bedingungen im Kindesalter".

Z. Kinderheilk., 112, 113, 1.972.

38.- MIYAO, M.; HASEGAWA, Y.; y cols.: "Die Enzymansscheidung im Urin". Bei experimentellen Nephropathien der Ratte.

Z. Kinderheilk., 112, 124, 1.972.

39.- NAGEL, W.; WICCIG, F.; SCHMIDT, F.H.: "Über die Aminosäurearylamidase (- soq Leucinaminopeptidase-). Aktivität im menschlichen serum".

Klin. Wschr., 42, 447, 1.964.

40.- NELSON, W.E.; VAUGHAN, V.C.; Mc KAY, R.J.: "Texbook of Pediatrics".

Tenth Edition; W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1.975.

4

41.- OLIVA, H.; BARAT, A.; HERNANDO, L.: "Patología del glomérulo renal".

Ed. Salvat, Barcelona, 1.975.

42.- ONO, T.; ETO, K.; ARAKAWA, K.: "Origin of urinary enzymes hydrolysing beta-naphtylamides of L-leucine and L-glutamic acid".

Clin. Chim. Acta., 19, 257, 1.968.

43.- PEREZ MIRANDA, M.; SANCHEZ IBARROLA, A.: "Enzimología urinaria I. Determinación de la Enzimuria normal de origen parenquimatoso renal (LDH, LAP, F.A.)".

Rev. Clín. Esp., 133 (4), 303, 1.974.

44.- POLLAK, V.F.; MATTENHEIMER, H.: "Ultramicrochemical techniques in the quantitative study of enzyme activity in the nephron".

Arch. Intern. Med., 109, 473, 1.962.

45.- PROJER, J.; MOJZIS, A.: "Gli enzimi urinari nel corso della nefropatie".

Minerva Med., 52, 3.684, 1.961.

46.- RAAB, W.: "Diagnostic value of urinary enzyme determinations".

Clin. Chem., 18, 5, 1.972.

47.- RICO IRLES, J. (1): "Valor diagnóstico del fermento LAP".

Rev. Clín. Esp., 94, 215, 1.964.

48.- RICO IRLES, J. (2): "Valor diagnóstico del fermento LAP".

Rev. Clín. Esp., 94, 365, 1.964.

49.- RICO IRLES, J. (3): "Valor diagnóstico del fermento LAP".

Rev. Clín. Esp., 94, 452, 1.964.

50.- RODRIGUEZ CUARTERO, A.; NUÑEZ CARRIL, J.: "Comportamiento de las enzimas gamma-glutamyltranspeptidasa, LAP, LDH y alfa-hidroxibutaratodeshidrogenasa en la orina de enfermos hepatobiliares".

Rev. Esp. Enf. Ap. Digestivo, 46, 365, 1.974.

51.- ROSALKI, S.B.; WILKINSON, J.H.: "Urinary lactic dehydrogenase in renal disease".

Lancet, 2, 327, 1.959.

52.- ROYER, P.: "L'enzymologie dans les maladies du rein chez l'enfant".

Ann. Biol. Clin., 22, 725, 1.964.

53.- ROYER, P.; HABIB, R.; MATHIEU, H.; BROYER, M.: "Nefrología pediátrica".

Ed. Toray; Barcelona; 1.975.

54.- SANCHEZ IBARROLA, A.; PEREZ MIRANDA, M.: "Enzimología Urinaria II. Patrones enzimáticos de la tubulopatía aguda experimental".

Rev. Clín. Esp., 133 (5), 397, 1.974.

55.- SANCHEZ IBARROLA, A.; PEREZ MIRANDA, M.: "Enzimología Urinaria. III. Patrones enzimáticos de la insuficiencia renal aguda.

Rev. Clín. Esp., 140 (5), 419, 1.976.

56.- SITZMANN, F.C.: "Valores enzimáticos séricos normales en niños".

Beiheft. Archiv. Kinderheilkunde, 57, 1.968.

57.- SZASZ, G.; BARANYAI, P.; CZIRBESZ, Z.S.; SZAKI, P.: "Uber Enzymurie bei nephrotischem Syndrom".

Klin. Wschr., 43, 783, 1.965.

58.- SZASZ, G.: "A kinetic photometric method for serum leucine aminopeptidase".

Amer. J. Clin. Path., 47, 607, 1.967.

59.- SZASZ, G.; RAUTENBURG, H.W.: "Der normbereich diagnostisch bedeutsoemer serum enzyme im Kindesalter".

Z. Kinderheilk, 111, 233, 1.971.

60.- VAZQUEZ RODRIGUEZ, J.J.: "Determinaciones enzimáticas de la orina aplicadas al diagnóstico de enfermedades nefrourológicas".

Tesis Doctoral; Fac. Med. Salamanca, 1.967. (Dirigida por Balcells, A.).

61.- WEBER, H.: "Importanza della LAP".

Minerva Med., 62, 2.678, 1.971.

62.- WEST, M.; ZIMMERMAN, H.J.: "Serum enzymes in disease. Lactic dehydrogenase and glutamic transaminase levels in renal disease".

J. Lab. Clin. Med., 52, 185, 1.958.

63.- WILLIG, F.; GREINER, I.; STORCK, H.: "LAP (Arylamidase) Aktivität im Serum, Bestimmung mit Leucin-p-nitroanilid".

Klin. Wschr., 45, 474, 1.967.

64.. YAFFE, S.J.; CRAIG, J.M.; FELLERS, F.X.: "Studies on renal enzymes in a patient with renal tubular acidosis".

Amer. J. Med., 29, 168, 1.960.

Sigue en el Tomo II.-