



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

227
Alvarez

NEFROPATIA LUPICA: PAPEL DEL
TRATAMIENTO EN LA INCIDENCIA DE
PROCESOS INFECCIOSOS.
COMPARACION ENTRE METILPRED-
NISOLONA Y CICLOFOSFAMIDA.

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
HECTOR LEONARDO GONZALEZ ALVARADO

ASESOR DE TESIS:
DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMON



MEXICO, D. F.

MARZO DE 1995

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

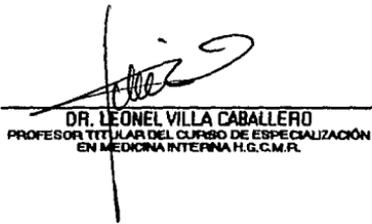
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

DR. EMILIO ESCOBAR PICASSO
JEFE DE ENSEÑANZA H.G.C.M.R.



DR. ENRIQUE MARQUEZ SANCHEZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA H.G.C.M.R.



DR. LEONEL VILLA CABALLERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA H.G.C.M.R.

DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMÓN
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA H.E.C.M.R.



AGRADECIMIENTOS:

**A MIS PADRES Y HERMANAS
POR QUE GRACIAS AL APOYO QUE ME HAN OTORGADO,
HE PODIDO CULMINAR CON ESTA ESPECIALIDAD.**

**A MIS MAESTROS
QUE EN MAYOR O MENOR GRADO GUIARON MI FORMACIÓN COMO
INTERNISTA, EN ESPECIAL AL DR. ELEAZAR GUEVARA JUAREZ, POR EL
TIEMPO QUE ME OTORGÓ EN LOS MOMENTOS DIFÍCILES DEL PRIMER AÑO
DE ESPECIALIDAD.**

**A DIOS
POR HABERME OTORGADO LA SALUD Y LA CAPACIDAD NECESARIAS
PARA EL DESARROLLO DE MI CARRERA.**

**A: Ernesto, Antonio y Claudia
Gallegos**

In Memoriam

NEFROPATÍA LUPICA: PAPEL DEL
TRATAMIENTO EN LA INCIDENCIA DE
PROCESOS INFECCIOSOS
COMPARACIÓN ENTRE METILPREDNISOLONA Y CICLOFOSFAMIDA

DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMÓN
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA

DR. HECTOR LEONARDO GONZALEZ ALVARADO
HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO LA RAZA
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE
MEDICINA INTERNA
MATRÍCULA: 9811133

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL

CENTRO MEDICO LA RAZA

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO LA RAZA

INDICE:

ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
OBJETIVOS	9
HIPÓTESIS	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	14
ANEXOS	19
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA	34

I. ANTECEDENTES:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), constituye una entidad autoinmune, de causa desconocida, que implica alteraciones en la tolerancia inmunológica. Se ha identificado que participan factores genéticos y ambientales para que la enfermedad se manifieste (1).

Dentro de su fisiopatología, se sabe que existe un número excesivo de células B, las cuales producen anticuerpos dirigidos contra tejidos propios, pudiéndose presentar cuadros de trombocitopenia, anemia hemolítica, serositis, artritis, miositis, nefritis; esta serie de eventos celulares se ven perpetuados por la acción de los linfocitos T activados, dirigiendo sus efectos a las células B. (1,2).

Los efectos del lupus son sistémicos, de tal suerte que cualquier tejido u órgano son susceptibles de ser atacados. Un estudio llevado a cabo en 570 pacientes con LES, determinó que el órgano más afectado es el riñón (2,4), y otros reportes han concluido en la misma observación.(5-8).

La fisiopatología del daño renal, incluye la formación de complejos inmunes que se depositan en el tejido renal, principalmente a nivel de los glomérulos, esto se ha descubierto gracias al abordaje que puede realizarse con estudios de inmunofluorescencia, los cuales revelan a dichos depósitos. (4,5). Aportaciones recientes en modelos murinos, han identificado anticuerpos de naturaleza catiónica, depositados en los glomérulos y que se les han atribuido un papel importante en la pérdida de selectividad de los glomerulos a diferentes moléculas (9). No solo son los glomerulos los cuales pueden estar afectados, ya que otras estructuras como vasos sanguíneos, tubulos y mesangio, pueden funcionar como autoantígenos (10).

Los hallazgos histológicos, han dado lugar a que se establezca una clasificación histopatológica que ayude a la unificación de términos y por ende al tipo de tratamiento a seguir. Actualmente la clasificación utilizada después de la emitida por la O.M.S. es la siguiente:

I normal, II mesangial, III proliferativa focal, IV proliferativa difusa, V membranosa, VI esclerosante (5).

El tipo de lesión encontrado en la biopsia renal, junto con la edad, sexo y grado de función renal determinado por la creatinina sérica, son consideradas como factores importantes en el desarrollo de Insuficiencia Renal Crónica (IRC). (11,12).

Además, los fenómenos de tromboisis intraglomerular, aunque fisiopatológicamente son distintos de los fenómenos autoinmunes, han tenido una importante participación en la preservación del funcionamiento renal, ya que cuando se establecen, deterioran en forma significativa la capacidad renal. (13,14)

La evolución de los pacientes que presentaban nefritis lúpica, era mortal antes del advenimiento de la diálisis peritoneal, el uso de fármacos y el trasplante renal (15); otros factores que se consideran modificables parecen tener una influencia importante sobre la evolución de la nefritis (16), tal es la hipertensión y tabaquismo.

El tratamiento actual de la nefritis lúpica incluye el uso de esteroides y citotóxicos, los cuales se empezaron a usar a partir de los años 70's. A partir de entonces se han realizado diversos estudios para comparar la efectividad de estos grupos de drogas (17-26), pero no han sido bien estudiadas las complicaciones secundarias a estos esquemas, de los cuales, las más importantes son los procesos neoplásicos, cistitis hemorrágica, esterilidad, fibrosis pulmonar e infecciones (17-20,22).

Con respecto a las infecciones, los agentes más comunes parecen ser las bacterias, afectando las vías urinarias, pero cuando la terapia se ha prolongado, sobrevienen otras más como los virus, hongos y parásitos (*P. carinii*) (4,17,18).

Los procesos infecciosos cuando se presentan en las fases de actividad del LES, influyen negativamente en el pronóstico, por lo que la mortalidad se incrementa (27,28).

Debido a que este aspecto ha sido poco estudiado, en este trabajo se analiza en forma retrospectiva la evolución de los pacientes con nefritis lúpica sometidos a quimioterapia y su relación con los procesos infecciosos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Como los procesos infecciosos influyen negativamente sobre la evolución de la nefritis lúpica, y pueden relacionarse con el tipo de tratamiento, se han planteado las siguientes preguntas:

1. ¿ Fueron los procesos infecciosos más frecuentes en los pacientes que recibieron ciclofosfamida que en los que recibieron metilprednisolona ?
2. ¿ Cuales fueron los sitios anatómicos más afectados ?
3. ¿ Cuales fueron los organismos más frecuentes ?
4. ¿ Cuantos pacientes requirieron suspensión del tratamiento ?

III. OBJETIVOS:

III.1. Determinar la frecuencia de infecciones en pacientes con nefropatía lúpica que se encuentran bajo tratamiento con metilprednisolona o ciclofosfamida en pulsos.

III.2. Conocer la gravedad, el sitio anatómico y los microorganismos más frecuentes.

III.3. Comparar estos hallazgos entre los pacientes que reciben metilprednisolona o ciclofosfamida en pulsos.

IV. HIPÓTESIS:

IV.1.1. HO: Los eventos infecciosos son más frecuentes en pacientes que reciben ciclofosfamida que en los que reciben metilprednisolona.

IV.1.2. HI: Los eventos infecciosos no son más frecuentes en pacientes que reciben ciclofosfamida que los que reciben metilprednisolona.

IV.2.1. HO: Los agentes causales más frecuentes son bacterias y el sitio anatómico más frecuentemente afectado son vías urinarias.

IV.2.2. HI: Los agentes causales más frecuentes no son las bacterias, y el sitio anatómico más frecuente no son las vías urinarias.

IV.3.1. HO: Los procesos infecciosos son más frecuentes en pacientes con nefropatía lúpica bajo tratamiento.

IV.3.1. HI: Los procesos infecciosos no son más frecuentes en pacientes con nefropatía lúpica bajo tratamiento.

V. MATERIAL Y METODOS:

V.1. El Universo a estudiar comprendió a todos aquellos pacientes con el diagnóstico de nefropatía lúpica, atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, mediante revisión de expedientes para análisis retrospectivo.

V.2. Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de nefropatía lúpica, fundamentada en la evolución clínica con biopsia renal que reporte, de acuerdo a los criterios de la O.M.S. (5), algún tipo de nefropatía lúpica
2. Se incluyeron todos los pacientes con las características mencionadas, sin importar edad o sexo.
3. El tiempo mínimo de tratamiento fué de seis meses, durante los cuales se contó con cultivos solicitados de rutina previos a la administración del tratamiento. Dichos cultivos incluyeron uracultivos, coprocultivos y exudado faríngeo, solicitados cada 30 a 60 días, entre cada administración del medicamento y cuando se requirieron, cultivos de exudado vaginal, de expectoración y hemocultivos.

V.3. Criterios de no inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con daño renal secundario a otra patología.
2. Pacientes con nefropatía lúpica que hayan recibido tratamiento por menos de seis meses o bien solo tengan medicamentos por vía oral.

Del mismo modo, se analizaron los niveles séricos de creatinina al inicio y al final del estudio. La Depuración de creatinina se consideró baja cuando se reportó menor

a 60 ml/min, normal cuando fué mayor de 91 ml/min. La albuminuria se consideró negativa cuando no se reportó albúmina en orina, positiva en rangos no nefróticos cuando se reportó por debajo de los 3 g. de albúmina por litro, y en rango nefrótico cuando estuvo por arriba de los 3 g. por litro. El exámen general de orina se consideró como activo cuando se reportaron leucocitos mayores a 5 por campo. Se consideró como inactivo cuando la leucocituria fué menor a 5 por campo, con eritrocitos menores a 5 por campo, y con cilindros negativos. Todas estas determinaciones se analizaron al inicio del estudio y al final del mismo.

Las variables independientes fueron:

1. Edad
2. Sexo
3. Antecedentes de enfermedad autoinmune
4. Medicación previa.

Las variables independientes fueron:

1. Creatinina sérica
2. Urea
3. Depuración de creatinina
4. Albuminuria
5. Exámen general de orina
6. Biopsia renal
7. Cultivos
8. C3
9. C4.

La forma en que se recolectaron los datos fue mediante la consulta de los expedientes clínicos de pacientes que acudieron al servicio para recibir su tratamiento, mediante una forma diseñada que contenía cada una de las variables enunciadas.

Se determinó como inicio del estudio a partir de la primera dosis recibida de metilprednisolona o ciclofosfamida hasta la última registrada en el expediente clínico.

VI. RESULTADOS:

Se analizaron un total de 60 expedientes de pacientes con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES), de acuerdo con los criterios de la ARA (29), con afección renal comprobada mediante estudio de biopsia, que se atienden en el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

Se excluyeron del estudio a 32 pacientes del análisis, debido a que no llenaron los criterios de inclusión establecidos. El 48.3 % se encontraba bajo tratamiento con prednisona o ciclofosfamida por vía oral. Un 22.5 % no se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor y un 29.2 % se encontraba hasta el momento del estudio con menos de 6 pulsos de ciclofosfamida o metilprednisolona. 3 pacientes habían suspendido la ciclofosfamida debido a que presentaron cistitis hemorrágica secundaria.

Se analizaron un total de 28 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos: El grupo 1 estuvo formado por 13 pacientes que recibieron metilprednisolona (MPD) y el grupo 2 lo formaron 15 pacientes que recibieron ciclofosfamida (CFM). Para todos los pacientes se administró una dosis promedio de 1.5 g. de cada medicamento, calculándose la dosis de 0.5 a 1 g. por metro cuadrado de superficie corporal. En ambos grupos se les administró además, entre cada administración del medicamento, 30 mg de prednisona por día durante 3 meses, para posteriormente ir reduciendo la dosis del mismo hasta un periodo máximo de un año.

En los dos grupos, el sexo que predominó fue el femenino y se dividieron en 4 grupos de edad, predominando el grupo de 20 a 29 años, con una media de 25 años y una DS de 6.25 (gráfica 1).

A todos los pacientes se les realizó biopsia renal al inicio de su tratamiento para establecer el tipo histológico de su nefropatía, de acuerdo a los criterios de la O.M.S.

(5). En el grupo 1, 10 pacientes presentaron nefropatía tipo IV, 2 pacientes tuvieron tipo III, y una paciente el tipo V. En el grupo 2, todas las pacientes presentaron nefropatía tipo IV.(gráfica 2).

El tiempo mínima de seguimiento fué de un año, teniendo en el grupo 1, un promedio de 31.5 meses y en el grupo 2, 30.5 meses. Durante este periodo, las pacientes habían recibido ó pulsos mensuales de tratamiento y el 75 % de las 28 pacientes habían recibido más de un pulso trimestral. El 25 % restante había completado hasta el momento del estudio, ó pulsos mensuales de tratamiento.

Los resultados del exámen general de orina, mostraron que de las 28 pacientes, 82.1 % tenían sedimento activo al inicio de su tratamiento, mientras que para el momento del estudio, el 92.9 % tenían sedimento inactivo.

Los niveles séricos de creatinina en promedio, al inicio del tratamiento en el grupo 1 fueron de 1.38 mg/dl, y al momento de realizar el estudio tenían valores de 1.28 mg/dl en promedio. Para el grupo 2, los valores de creatinina eran de 1.32 mg/dl al inicio del tratamiento y para el tiempo del estudio habían disminuido a 1.06 mg/dl en promedio. (cuadro 1).

La depuración de creatinina en los dos grupos, mejoró al momento de realizarse el estudio (gráficos 3 y 4).

La albuminuria en el grupo 1 estuvo en rangos nefróticos en 9 pacientes al inicio del tratamiento y para la realización del estudio, solo una paciente persistió con albuminurias altas. En el grupo 2, 5 pacientes presentaron albuminuria en rangos nefróticos, y al momento del estudio, una paciente persistió con los mismos valores. Sin embargo, de 4 pacientes que tenían albuminurias negativas al inicio del tratamiento, cuando se realizó el estudio, el número incrementó a 11 pacientes (gráficas 5 y 6).

Con respecto a las complicaciones que se presentaron durante la administración de los tratamientos, éstas se consideraron inicialmente como infecciosas y no infecciosas. De tal manera en el grupo 1 hubo 10 pacientes que si presentaron complicaciones, y en el grupo 2, 14 pacientes las presentaron. Las complicaciones no infecciosas que se detectaron correspondieron a un caso de necrosis avascular de fémur, que requirió de implantación de prótesis de cadera, en el grupo 1; mientras que en el grupo 2 se presentaron dos casos de amenorrea secundaria. (gráfica 7).

Referente a las complicaciones infecciosas, que fué el objeto del estudio, se encontró que en el grupo 1, 5 pacientes presentaron un solo microorganismo, de acuerdo a los cultivos practicados. En dos pacientes del mismo grupo se aisló dos agentes y en dos pacientes más de 3 microorganismos. En el grupo 2, 5 pacientes tuvieron un solo microorganismo aislado, en 4 pacientes dos, y en 5 más de 3 microorganismos. (gráfica 8).

Es importante hacer resaltar que los microorganismos bacterianos y hongos se aislaron por medios de cultivos, pero para los casos de herpes zoster, que tuvo localización torácica, el diagnóstico se realizó por cuadro clínico.

Con respecto a estos resultados de microbiología, 6 pacientes del grupo 1 presentaron gram negativos, 1 paciente virus (diagnóstico clínico) asociado a gram negativos, y 3 pacientes gram positivos asociados a gram negativos. En el grupo 2, 1 paciente tuvo gram positivos, 3 pacientes gram positivo asociado a hongos, 4 gram positivo asociado a gram negativo y un paciente gram negativo asociado a virus.(gráfica 9).

En cuanto al sitio anatómico afectado, se encontró que del grupo 1, se presentaron 16 eventos infecciosos a nivel de las vías urinarias, 2 eventos a nivel de vías

aereas superiores (faringoamigdalitis) y una paciente herpes zoster, correspondiendo en total para este grupo 19 eventos infecciosos. Para el grupo 2, 26 eventos ocurrieron a nivel de las vías urinarias, 4 a nivel de vías aereas superiores (faringoamigdalitis), 4 a nivel de vías aereas interiores (bronconeumonía), 4 a nivel genital (vulvovaginitis), 4 eventos de candidiasis oral, 1 evento de herpes zoster y una paciente presentó sepsis por *Salmonella*, documentada en base a hemocultivos y coprocultivos. Esta paciente requirió de suspensión de tratamiento y manejo intrahospitalario respondiendo favorablemente al manejo médico. (cuadro 2).

Todas las pacientes tuvieron en promedio 3 eventos infecciosos.

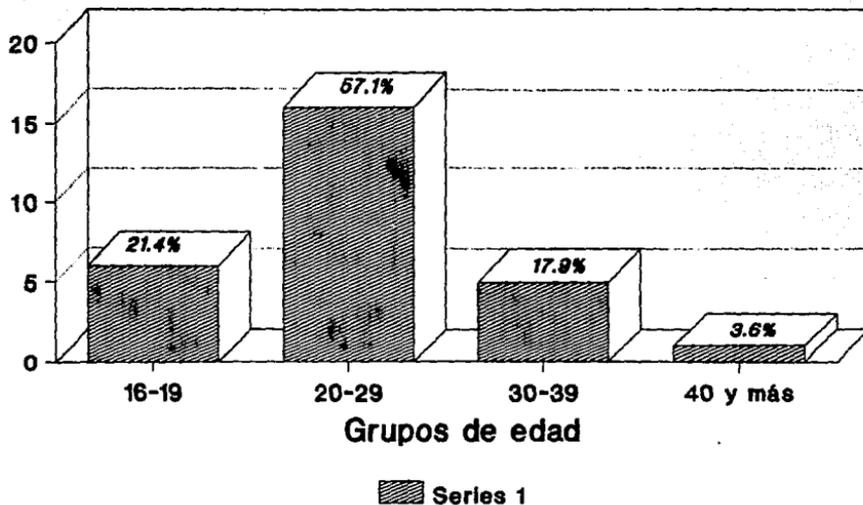
Los microorganismos reportados en el grupo 1, de acuerdo a genero y especie, correspondieron en 8 ocasiones a *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulasa negativa* en 3, *Proteus mirabilis* en 2, y *Staphylococcus aureus*, *Neisseria sp*, *Herpes* y *Salmonella* en una ocasión. Esta última fué aislada de un urocultivo que se manejó extrahospitalariamente por no presentar datos de infección sistémica, y que respondió bien al manejo médico. Para el grupo 2, la *Escherichia coli* se presentó en 15 ocasiones, el *Staphylococcus coagulasa negativa* en 5, *Staphylococcus aureus* en 4, *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae* en 3, *Streptococcus pneumoniae* y *Candida sp* en 2, *Salmonella* y *herpes* en una ocasión. Hubo en este mismo grupo aislamiento de algunas enterobacterias patógenas que se presentaron en una ocasión, siendo las *Flavimomas* y *Edwardsiella sp* las reportadas. Se aisló así mismo en una ocasión *Gardnerella* y *Haemophilus influenzae* (cuadro 3).

Finalmente, de acuerdo a las dosis acumuladas en cada una de las pacientes, se consideró el número de eventos infecciosos detectados. Para el grupo 1, una paciente que recibió 9 g. de medicamento en forma acumulada tuvo un solo evento

infeccioso, mientras que las pacientes que recibieron más de 10 g acumulados de medicamento, presentaron 18 eventos infecciosos.

Para el grupo 2, las pacientes que recibieron 9 g. de dosis acumulada presentaron 7 eventos infecciosos, y para las que recibieron más de 10 g. hubo 34 eventos, sumando en total 41 eventos contra 19 del grupo 1. (cuadro 4).

NEFROPATIA LUPICA TRATAMIENTO E INFECCIONES EDAD

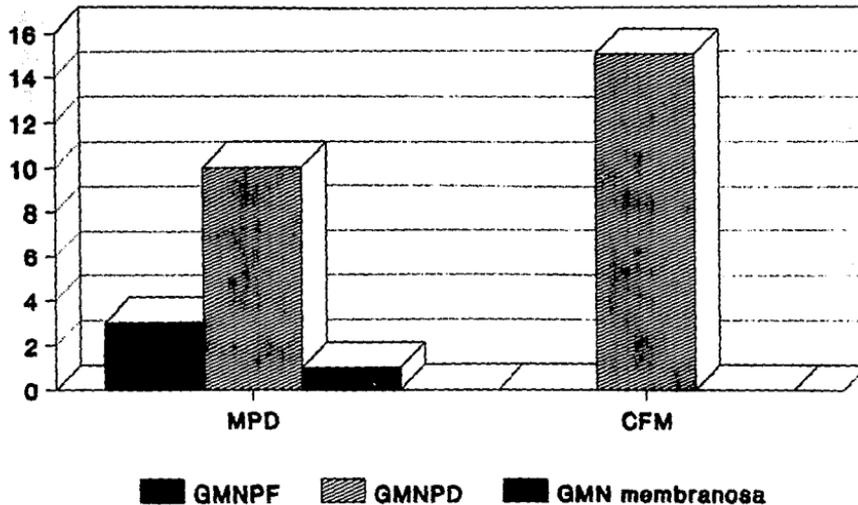


GRAFICA 1

NEFROPATIA LUPICA

TRATAMIENTO E INFECCIONES

TIPO HISTOLOGICO



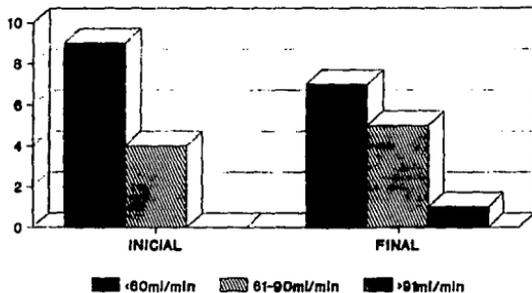
GRAFICA 2

NEFROPATIA LUPICA
TRATAMIENTO E INFECCIONES
VALORES PROMEDIO DE CREATININA

INICIAL		FINAL	
MPD	CFM	MPD	CFM
1.38	1.32	1.28	1.06

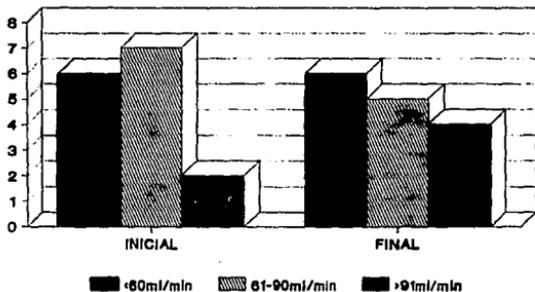
CUADRO 1

**NEFROPATIA LUPICA
TRATAMIENTO E INFECCIONES
DEPURACION DEL GRUPO DE MPD**



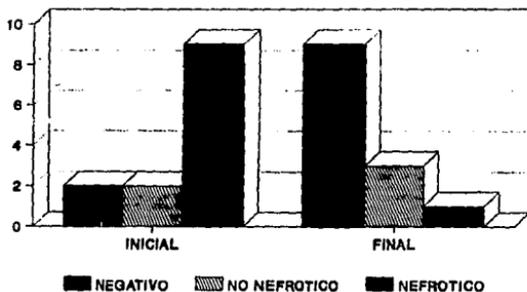
GRAFICA 3

**NEFROPATIA LUPICA
TRATAMIENTO E INFECCIONES
DEPURACION DEL GRUPO DE CFM**



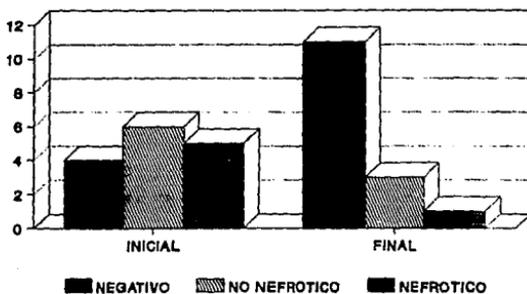
GRAFICA 4

**NEFROPATIA LUPICA
TRATAMIENTO E INFECCIONES
ALBUMINURIA EN EL GRUPO DE MPD**



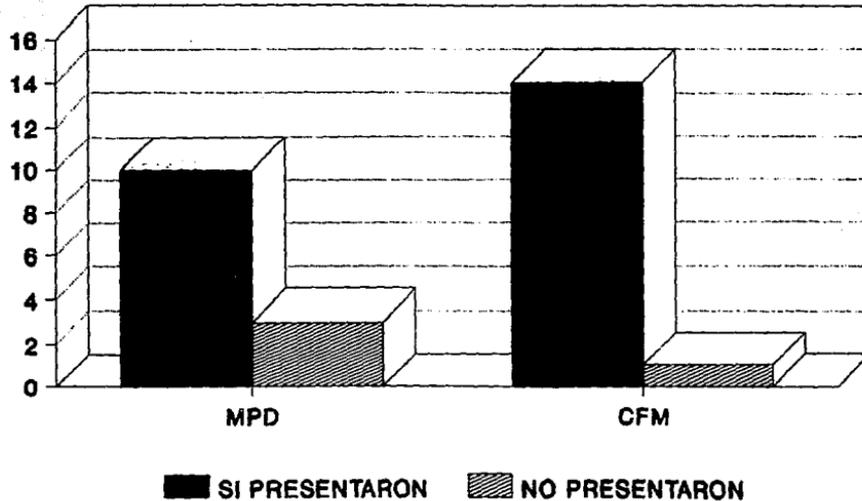
GRAFICA 5

**NEFROPATIA LUPICA
TRATAMIENTO E INFECCIONES
ALBUMINURIA EN EL GRUPO DE CFM**



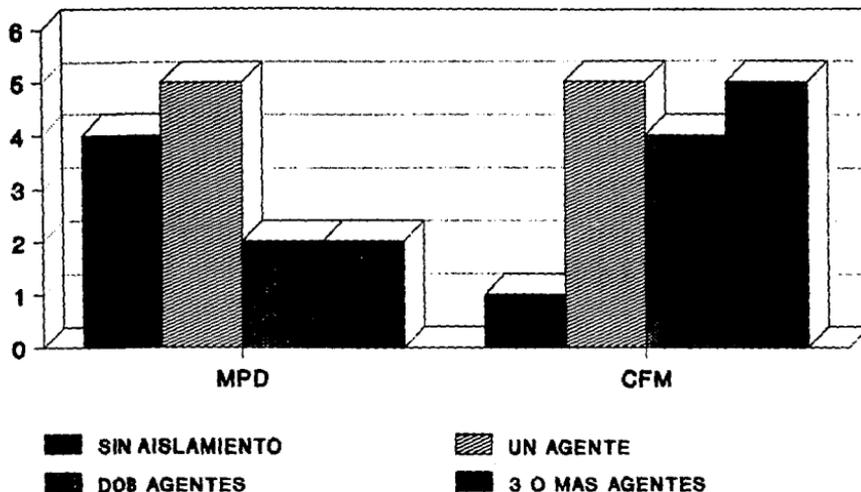
GRAFICA 6

NEFROPATIA LUPICA TRATAMIENTO E INFECCIONES FRECUENCIA DE COMPLICACIONES



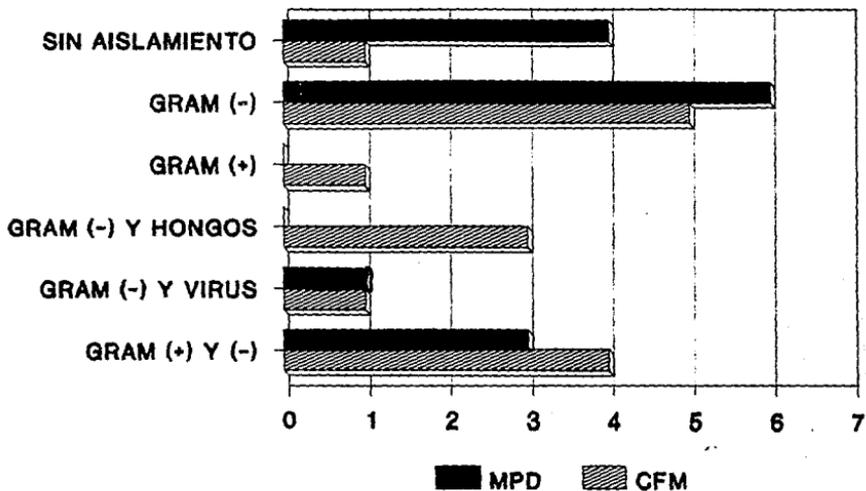
GRAFICA 7

NEFROPATIA LUPICA TRATAMIENTO E INFECCIONES MICROORGANISMOS AISLADOS



GRAFICA 8

NEFROPATIA LUPICA TRATAMIENTO E INFECCIONES TIPO DE MICROORGANISMOS



GRAFICA 9

NEFROPATIA LUPICA
TRATAMIENTO E INFECCIONES
LOCALIZACION ANATOMICA

	MPD	CFM
I.V.U.*	16	28
FARINGOAMIGDALITIS	2	4
BRONCONEUMONIA	0	4
VULVOVAGINITIS	0	4
CANDIDOSIS ORAL	0	1
HERPES ZOSTER	1	1
SEPSIS*	0	1
TOTAL:	19	41

*Infección de vías urinarias
*Por salmonella sp.

CUADRO 2.

NEFROPATIA LUPICA
TRATAMIENTO E INFECCIONES
TIPO DE MICROORGANISMOS

	M.P.D	C.F.M.
- <i>E.coli</i>	8	15
- <i>Pseudomona sp.</i>	1	0
- <i>Proteus mirabilla</i>	2	3
- <i>Staphylococcus aureus</i>	1	4
- <i>Staphylococcus coagulasa (-)</i>	3	5
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3
- <i>Neisseria sp</i>	1	0
- <i>Salmonella enteritidis</i>	1	1
- <i>Herpes Zoster</i>	1	1
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	2
- <i>Streptococcus faecalis</i>	0	1
- <i>Candida sp</i>	0	2
- <i>Flavimonas sp</i>	0	1
- <i>Edwardsiella sp</i>	0	1
- <i>Haemophilus influenzae</i>	0	1
- <i>Gardenella sp</i>	0	1

CUADRO 3.

NEFROPATIA LUPICA
TRATAMIENTO E INFECCIONES
EVENTOS INFECCIOSOS POR DOSIS ACUMULADA

	METILPREDNISOLONA	CICLOFOSFAMIDA
< 5gr	0	0
5-9 gr	1	7
> 10gr	18	34
TOTAL	19	41

CUADRO 4

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

VII. DISCUSIÓN:

El objetivo de administrar medicamentos inmunosupresores por vía sistémica, en pacientes con LES y afectación a órgano mayor, es el de mejorar la calidad de vida.

En los casos de afectación renal por lupus, el objetivo de esta terapia es de preservar y evitar si es posible, el deterioro de la función renal. Estudios previos han mostrado que la evolución natural de la nefropatía lúpica puede modificarse en vías de mejorar la sobrevida de los pacientes con el uso de los esteroides o inmunosupresores, siendo en particular la MPD y CFM las drogas de mayor accesibilidad para la población y su eficacia terapéutica las han hecho de mayor aceptación.

Todos estos resultados son producto de la experiencia clínica iniciada en la década de los 70's, cuando se empezaron a introducir en el uso intrahospitalario. (1,2,4,17,20,21). Han surgido otras terapias para los pacientes que llegan a desarrollar enfermedad renal terminal, también con el objeto de mejorar la sobrevida de los pacientes como lo es la diálisis peritoneal, la hemodiálisis, y cuando es posible, el trasplante renal.

Después de casi 10 años posteriores a la introducción de estos medicamentos en la práctica clínica, se empezaron a analizar como modificarían la evolución natural de los pacientes tratados en contra de la experiencia que se tenía antes de su uso y se han encontrado en algunos reportes que la sobrevida mejoró en mucho en el grupo tratado (11,12).

Sin embargo, poco se ha reportado acerca de las complicaciones que presentan pacientes tratados con estos medicamentos y se ha mencionado en general, que los esteroides pueden favorecer la presencia de infecciones, reacciones de anafilaxia, crisis convulsivas generalizadas o bien la CFM favorecer por los efectos

tóxicos de sus metabolitos, la presencia de cistitis hemorrágica, fibrosis o carcinoma vesical. (17).

Se ha reportado en cuanto a los procesos infecciosos, que éstos son más severos cuando existen índices de actividad elevados y que no se modifica inclusive con el uso de esteroides, pero no se hace mención respecto al uso previo de inmunosupresores sobre la incidencia de infecciones (27).

Es por esto, que el objetivo de este estudio, fué el de determinar la frecuencia de eventos infecciosos en pacientes con nefropatía lúpica bajo tratamiento con MPD o CFM en la modalidad de pulsos.

Al respecto, encontramos que las infecciones son más frecuentes cuando se utiliza CFM que cuando se utilizó MPD, así como el tipo de agentes, fué mayor en este grupo de CFM que en el de MPD. Ello habla del poder inmunosupresor de este medicamento que debe tenerse en consideración en pacientes que pudieran estar cursando con otra entidad que predisponga a una función inmune alterada.

Además se pudo corroborar, como se ha hecho en otras revisiones acerca de la frecuencia de los tipos histológicos de la nefropatía. En general en los dos grupos predominó la nefropatía tipo IV, seguida de nefropatía III en dos casos y un caso de nefropatía tipo V. En este aspecto, resulta de interés el hallazgo observado en una paciente del grupo I, la cual fué ingresada con un resultado de biopsia tipo III y que al cabo de 4 años, presentó deterioro de su función renal, manifestado por alza en los niveles de creatinina y disminución de su depuración. Este deterioro llevó a investigar nuevamente por biopsia renal, si existía algún cambio en la paciente, encontrándose que su lesión había cambiado a una lesión tipo IV. Este fenómeno resalta dos situaciones: La primera, que entre los mismos tipos de lesión histológica existen

compartimientos fisiopatológicos diferentes, y la segunda, como ya se había reportado en algún otro lado, que la evolución de la enfermedad renal hacia un estadio terminal implica la presencia, en diferentes momentos, de más de un tipo de lesión histológica (5). La falta de respuesta a la MPD en este caso hace que se planteen otras variables que, en concierto con las alteraciones inmunológicas puedan contribuir a un deterioro del daño renal.

Al respecto se han evocado fenómenos de trombosis intraglomerular, tabaquismo, hipertensión (13-16).

En cuanto a la frecuencia de eventos infecciosos con respecto a la dosis acumulada de medicamento, se observó que a mayor dosis la frecuencia aumenta, particularmente con la CFM.

Así pues, encontramos que el planteamiento de nuestra hipótesis inicial, se corrobora con este estudio, aunque, debido a la muestra pequeña y diseño del estudio, no pueden realizarse inferencias para la población general con nefropatía lupica bajo tratamiento. Por ello, el diseño de un estudio prospectivo y con una población más grande, será necesario para la re-comprobación de la hipótesis.

VIII. CONCLUSIONES:

Con los resultados obtenidos en este estudio, podemos concluir que ambas terapias son efectivas para preservar e inclusive para mejorar la función renal, de acuerdo con las variables especificadas en material y métodos.

Los procesos infecciosos resultan más frecuentes en las pacientes que utilizan CFM, que en las que recibieron MPD.

Este hecho puede obedecer a que en general, la población que maneja el servicio tiene un nivel educativo y médico bajo, por lo tanto, es de esperarse que muchas de ellas, tengan malos hábitos de higiene o bien no se atiendan en forma oportuna un proceso infeccioso que inicia y que puede predisponer a su exacerbación cuando se usan estos medicamentos.

Por los resultados obtenidos en el estudio, y dado que se ha comprobado la efectividad de la quimioterapia con MPD o CFM, debe realizarse siempre educación para la salud, con el propósito de modificar los hábitos higiénicos de nuestros pacientes y evitar la presencia de infecciones. Además, debe realizarse una evaluación personalizada de cada paciente en el que se detecten infecciones de forma frecuente, pues tal vez, si las condiciones clínicas en ese momento lo permiten, la dosis de la quimioterapia pueda disminuirse o bien, pueda aplicarse a intervalos más prolongados y evitar como se vió en el estudio, que la dosis acumulada hasta ese momento no favorezca la presencia de eventos infecciosos.

Finalmente, otra alternativa, en pacientes en que no pueda modificarse el régimen terapéutico por que las condiciones clínicas no lo permiten, es el de usar antibióticos profilácticos durante la administración de los medicamentos, o bien, prolongar durante más tiempo el uso de algunos de ellos cuando se detecta una infección, para evitar su reactivación posteriormente.

IX BIBLIOGRAFIA:

1. Steinberg AD, Gourley MF, Klinman DM, et al. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Ann Int Med* 1991;115(7): 548-59.
2. Pistiner M, Wallace D, Nessim S, et al. LUPUS ERYTHEMATOSUS IN THE 1980's: A SURVEY OF 570 PATIENTS. *Sem Arthritis Rheumatism* 1991;21(1):55-64.
3. Bruijn JA, Bergijk EC, de-Heer E, et al. INDUCTION AND PROGRESSION OF EXPERIMENTAL LUPUS NEPHRITIS: EXPLORATION OF A PATHOGENIC PATHWAY. *Kidney Int* 1992;41(1):5-13.
4. Austin HA, Tsokos G, Antonovych T, et al. LUPUS NEPHRITIS. *Ann Int Med* 1987;106(1):79-94.
5. Ballow JE, Austin HA. RENAL DISEASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14(1):117-31.
6. Austin HA, Muenz L, Joyce K, et al. PROGNOSTIC FACTORS IN LUPUS NEPHRITIS. *Am J Med* 1990;75:382-391.
7. Austin HA, Muenz L, Joyce K, et al. DIFFUSE PROLIFERATIVE NEPHRITIS: IDENTIFICATION OF SPECIFIC PATHOLOGIC FEATURES AFFECTING RENAL OUTCOME. *Kidney Int* 1984;25:689-93.
8. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefriti Lupica. LUPUS NEPHRITIS : PROGNOSTIC FACTORS AND PROBABILITY OF MAINTAINING LIFE-SUPPORTING RENAL FUNCTION 10 YEARS AFTER DIAGNOSIS. *Am J Kidney Dis* 1992;19(5):473-9.
9. Susuki N, Harada T, Mizushima Y, et al. POSSIBLE PATHOGENIC ROLE OF CATIONIC ANTI-DNA AUTOANTIBODIES IN THE DEVELOPMENT OF NEPHRITIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *J Immunol* 1993;151 (2):1128-36.
10. Oliveira D, Peters D. AUTOIMMUNITY AND THE KIDNEY. *Kidney Int* 1989;35:923-8.

11. Magil AB, Puterman ML, Ballan HS, et al. PROGNOSIS FACTORS IN DIFFUSE PROLIFERATIVE DIFUSE GLOMERULONEPHRITIS. *Kidney Int* 1988;34:511-7.
12. Derkosen RH, Hene R, Ketar L. THE LONG-TERM CLINICAL OUTCOME OF 56 PATIENTS WITH BIOPSY-PRIVEN LUPUS NEPHRITIS FOLLOWED AT A SINGLE CENTER. *Lupus* 1992;1:97-103.
13. Miranda JM, García R, Fraga A. et al. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA GLOMERULONEFRITIS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. PARTICIPACIÓN DE LA TROMBOSIS GLOMERULAR. *Rev Méd IMSS* 1992;30:67-71.
14. Hughson MD, Nadazdy T, Mc Carly GA, et al. RENAL TROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. *Am J Kidney Dis* 1992;20(2):150-8.
15. Cheigh J, Stenzel K. END-STAGE RENAL DISEASE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Am J Kidney Dis* 1993;21(1):2-8.
16. Ward M, Sludenski S. CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS IN THE LUPUS NEPHRITIS. THE IMPORTANCE OF HYPERTENSION AND SMOKING. *Arch Int Med* 1992;152:2082-8.
17. Cohen J, Harrington J, Kassirer J, et al. THE TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int* 1986;30:769-87.
18. Danaido J, Glassock R. IMMUNOSUPPRESSIVE DRUG THERAPY IN LUPUS NEPHRITIS. *Am J Kidney Dis* 1993;21(3):239-50.
19. Levey AS, Lan SP, Corwin HL, et al. PROGRESSION AND REMISSION OF RENAL DISEASE IN THE LUPUS NEPHRITIS. COLLABORATIVE STUDY. *Ann Int Med* 1992;116:114-23.
20. Witte T, Schaunann D, Hein R, et al. CYCLOPHOSPHAMIDE BOLUS THERAPY IN LUPUS NEPHRITIS. *Dtsch Med Wochenschr* 1993;118:1005-10.

21. Housiau FA, D'Cruz DP, Haga HJ, et al. SHORT COURSE OF WEEKLY LOW DOSE INTRAVENOUS PULSE CYCLOPHOSPHAMIDE IN THE TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS: A PRELIMINARY STUDY. *Lupus* 1991;1(1): 31-5.
22. Matuszkiewicz RJ, Wardyn K, Tomecka Z, et al. PULSED DOSE INTRAVENOUS STEROID TREATMENT IN THE THERAPY OF ACUTE LUPUS NEPHRITIS WITH RENAL FAILURE. *Pol Arch Med Wewn* 1993;89(1):7-15.
23. Baumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al. CONTROLLED TRIAL OF PULSE METHYLPREDNISOLONE VERSUS TWO REGIMENS OF PULSE CYCLOPHOSPHAMIDE IN SEVERE LUPUS NEPHRITIS. *Lancet* 1992;340(8822):741-5.
24. Jevnikar AM, Singer GG, Brennan DC, et al. DEXAMETHASONE PREVENTS AUTOIMMUNE NEPHRITIS AND REDUCES RENAL EXPRESSION OF IA BUT NOT COSTIMULARITY SIGNALS. *Am J Pathol* 1992;141(3):743-51.
25. Ballaf G, Tucciarone L, Diamanti A, et al. THE EFFICACY OF CICLOPHOSPHAMIDE BOLUS THERAPY IN A GIRL WITH SLE WITH A NEPHROTIC ONSET. *Minerva Pediatr* 1991;43(9):573-6.
26. Kater L, Derksen RH, Hene RJ. TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: WHICH OPTIONS DO WE HAVE FOR THERAPY REGIMEN ?. *Rheumatol Int* 1991;11(3):137-40.
27. Watanabe K, Duffy C, Gladman D. INFECTION DISEASE ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS:A REVIEW OF HOSPITALIZED PATIENTS. *J Rheumatol* 1991;18:1180-4
28. Goulet JR, Mackenzie T, Levinton C, et al. THE LONGTERM PROGNOSIS OF LUPUS NEPHRITIS: THE IMPACT OF DISEASE ACTIVITY . *J Rheumatol* 1993;20:59-65.
29. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.