

11230
12



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI
DIVISION DE INVESTIGACION Y EDUCACION MEDICA

EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON
CICLOFOSFAMIDA EN PACIENTES CON SINDROME
NEFROTICO POR GLOMERULOPATIA PRIMARIA

T E S I S

Q U E P R E S E N T A :

DR. CARLOS ALEJANDRO RAMIREZ ANGMEN

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA

ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA

ASSORA: DRA LUZ MARIA MEZA MOLINA



IMSS

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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. JOSÉ HALABE CHEREM

JEFE DE DIVISION DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
MÉDICO NEFRÓLOGO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DRA. LUZ MARÍA MEZA MOLINA.
ASESOR
MÉDICO NEFRÓLOGO.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
OBJETIVO	11
TIPO DE ESTUDIO	12
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	14
PROCEDIMIENTO	15
RESULTADOS	16
DISCUSION	34
CONCLUSIÓN	37
BIBLIOGRAFÍA	40

RESUMEN:

ANTECEDENTES: el síndrome nefrótico es la manifestación de las glomerulonefritis un grupo de enfermedades de diversa etiología que afectan al glomérulo por medio de actividad inflamatoria, son primarias cuando no se asocian a patología sistémica. El tratamiento actual es con esteroides sin embargo se tiene el antecedente de pacientes que no tienen respuesta adecuada con recaídas frecuentes, persistencia de la proteinuria, en los cuales se deben considerar terapias alternas.

OBJETIVO: Evaluación de tratamiento con pulsos intravenosos de ciclofosfamida en pacientes quienes son portadores glomerulonefritis primarias independientemente del patrón histopatológico y tienen síndrome nefrótico o proteinuria.

MATERIALES Y METODOS: Se incluyeron en el estudio a 12 pacientes quienes tenían glomerulonefritis primaria, se analizo su edad, sexo, frecuencia de hipertensión arterial sistémica, patrón histopatológico y además se analizo sus índices de función renal como urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, albúmina sérica, y la proteinuria. Los valores se tomaron antes del inicio de ciclofosfamida y posterior a la administración del fármaco.

RESULTADOS: la edad media fue de 46 años con un rango amplio, el predominio fue del sexo masculino con un 75%, el patrón histopatológico predominante con un 75% fue por glomerulonefritis membranosa. La hipertensión arterial sistémica predominó en el 75% de los pacientes. No se encontraron diferencias significativas en índices de función renal solo en la remisión de proteinuria.

ANTECEDENTES:

Las enfermedades glomerulares son un grupo heterogéneo de entidades. La mayoría de las glomerulonefritis primarias son de origen inmunológico. Sin embargo, es más frecuente el daño glomerular secundario en el seno de una enfermedad sistémica, como la diabetes y la hipertensión. El glomérulo es un vaso especializado con dos componentes fundamentales: células y matriz extracelular. (1)

Durante el daño glomerular se activan procesos de regulación del número y fenotipo celular. Como consecuencia de estos procesos, la morfología de las enfermedades glomerulares es muy dispar y oscila desde la normalidad óptica del síndrome nefrótico de cambios mínimos al exceso de células de la glomerulonefritis postinfecciosa (2) y a la práctica sustitución del ovillo glomerular por matriz extracelular acelular en los estadios avanzados de obsolescencia glomerular (3)

A pesar de la heterogeneidad de etiológica y morfológica los factores que controlan la celularidad y el depósito de matriz extracelular, denominados en conjunto mediadores de la inflamación, son comunes a muchas enfermedades glomerulares, y, en general, a los procesos de inflamación y fibrosis de otros órganos. (4)

La inmunidad desempeña un papel fundamental en el daño glomerular. Se han detectado depósitos locales de anticuerpos en varias glomerulonefritis y multitud de antígenos pueden causar una respuesta inmune nefritogénica. (2,3)

Los anticuerpos pueden reaccionar con antígenos fijos en la matriz extracelular o en las células glomerulares. Los anticuerpos antiMBG reaccionan con el dominio NC1 de la cadena alfa 3 y 4 de la colágeno IV humano. (3)

El depósito de inmunocomplejos desencadena daño glomerular por dos mecanismos fundamentales: activación del complemento y activación del Fc (3)

Los linfocitos T regulan la respuesta inmune humoral, pero existen menos datos sobre su participación en la lesión directa del glomérulo. El número de los linfocitos T en el glomérulo normal es escaso, aunque esta aumentado en varias glomerulonefritis y la reducción de linfocitos T CD4 mejora la evolución de las nefropatías experimentales (2)

En algunos casos la activación inespecífica de la inflamación puede causar o agravar el daño glomerular. El factor nefrítico es un autoanticuerpo que reacciona con la convertasa de C3 de la vía alterna, C3Bb, estabilizándola frente a la disociación por el factor H. Esto favorece una activación continua del complemento. Otros estudios en animales de muestran que los ANCAS activan neutrófilos en los cultivos de células. (3)

El síndrome nefrótico se define como la consecuencia clínica del aumento de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, que traduce en proteinuria masiva e hipoalbuminemia, y se acompaña de grados variables de edema, lipiduria e hiperlipemia (4)

Se considera proteinuria de rango nefrótico a aquella mayor de 3.5 g/24 horas en los adultos, sin embargo por la variabilidad en su presentación se considera también a aquella capaz de producir hipoalbuminemia. La trascendencia de la proteinuria radica en implicar lesión del glomérulo y en muchas ocasiones representa un factor de mal pronóstico evolutivo de la lesión renal. (3)

Independientemente de las alteraciones bioquímicas propias del síndrome nefrótico se deben considerar las complicaciones como hipertensión arterial sistémica aunque no siempre asociada, tromboembolismo por pérdida de factores de coagulación (proteína S, antitrombina III, disfunción plaquetaria y endotelial, estasis venosa), insuficiencia renal aguda, por hipovolemia y pérdida de perfusión renal. (3,6)

La mitad de los pacientes con síndrome nefrótico tienen disminuidos T3 y T4 por pérdidas urinarias de globulinas fijadoras, aunque de forma excepcional se presenta un cuadro clínico de hipotiroidismo. (1)

También hay pérdida urinaria de vitamina D con disminución de los niveles séricos de calcitriol aunque son pocos los pacientes que mostraran clínicamente hipocalcemia. (1)

Por disminución del factor B del complemento, disminución de niveles séricos de IgG, opsonización inadecuada los pacientes tienden a ser susceptibles a infecciones. (3)

Los recientes avances en cuanto a la patogenia de daño glomerular no ha traducido hasta el momento grandes cambios en la terapéutica, la interferencia con mediadores lipídicos, citocinas específicas y matriz extracelular ha resultado útil en modelos experimentales. Se ha progresado en la comprensión de los mecanismos de acción de fármacos (1,3)

El tratamiento de las glomerulonefritis en general consiste para evitar la progresión a daño renal terminal el tratamiento básico consiste en el seguimiento estricto de la dieta la cual debe ser restringida en proteínas, fósforo, lípidos y en ácido úrico, (14) además del control estricto de la tensión arterial (15) ya que una tensión arterial media de más de 90 mmHg en pacientes puede acelerar el daño renal. (16)

En cuanto a la terapia farmacológica el grupo utilizado para protección renal son los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los inhibidores de AT1 los cuales favorecen la disminución de la proteinuria en los pacientes con síndrome

nefrótico además de su participación en el control de la hipertensión arterial sistémica de estos pacientes. (3,16)

Los esteroides tienen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores con acción en linfocitos y macrófagos. Además con acciones sobre células glomerulares intrínsecas que incluyen inhibición de producción en citosinas, y de las enzimas COX2 y sintetasa de óxido nítrico; con aumento de glicosaminoglicanos y de enzimas antioxidantes. En la actualidad el tratamiento para las glomerulopatías primarias con síndrome nefrótico son los esteroides en el mayor porcentaje de los pacientes tienen remisión del síndrome nefrótico (corticosenesibles); sin embargo en algunos pacientes se tiene corticodependencia (recaída al síndrome nefrótico al disminuir la dosis del esteroide), corticoresistencia (sin respuesta al tratamiento), o bien recaídas frecuentes (al padecer dos o más eventos de síndrome nefrótico en 6 meses o tres eventos en un año); por lo que se tienen que recurrir a terapias alternas. (3,9,11)

La ciclofosfamida es un agente alquilante (inicialmente solo considerado en el tratamiento antineoplásico), se encuentra dentro del grupo de mostazas nitrogenadas, el cual durante la primera guerra mundial se utilizó como arma química ya que tenía acción vesicante en piel y mucosas, sin embargo en 1919 Krumbhaar estableció que la mostaza sulfurada inducía leucopenia y aplasia de la médula ósea; en el intervalo de la primera y segunda guerra mundial se realizaron

estudios sobre la actividad biológica y química de las mostazas nitrogenadas. En 1942 Goodman y Gilman describió su efecto sobre linfosarcomas (5)

El mecanismo de acción general de los agentes alquilantes es inhibir la reproducción del ADN; se transforman en electrófilos fuertes a través de iones carbonílo o de complejos de transición. Estas reacciones dan lugar a formación de uniones covalentes por alquilación de varias secciones nucleofílicas como los grupos fosfato, sulfhidrilo, amino, hidroxilo, e imidazol. El átomo nitrógeno 7 de la guanina es el principal blanco. De esta forma inhiben los mecanismos de crecimiento, actividad, diferenciación mitótica función celular. (5)

La ciclofosfamida se activa por el sistema de citocromo p450 hepático se transforma primero en 4-hidroxiciclofosfamida, la cual se encuentra en estado de equilibrio con el tautómero acíclico aldofosfamida, por aldehído oxidasa hepática se transforma en cetociclofosfamida y por otras enzimas con producción de metabolitos como carbofosfamida los cuales no tienen actividad biológica. La aldofosfamida es el metabolito activo siendo transportado en la circulación plasmática. Por reacción de beta eliminación la aldofosfamida puede ser clivada en células que son sensibles a la histólisis con formación de mostaza de fosfiramida y acroleína lo cual es la etiología de cistitis hemorrágica y la cual puede prevenirse con administración de acetilcisteína o de compuestos sulfhídricos. Su absorción se observa en la vía oral en la primera hora con una vida media de 7 horas. El tratamiento con alopurinol prolonga la vida media. La presentación comercial es como tabletas de 25 y 50

gramos y en polvo para dilución inyectable. La toxicidad clínica se manifiesta con alopecia, náusea, vómito, trombocitopenia ocasional, fibrosis pulmonar y se ha observado síndrome de secreción inapropiado de hormona antidiurética en dosis mayores a 50 mg/Kg (5)

Tiene efectos además en la cuenta de leucocitos condicionando leucopenia. Este efecto adverso se observó desde la década de los años 30, además de toxicidad renal. (5)

Su utilidad en nefrología ya ha sido estudiada, siendo su uso exitoso en pacientes con síndrome nefrótico secundario a lupus eritematoso sistémico; desde 1999 ya se tienen lineamientos para el tratamiento de glomerulopatías primarias; y forman parte de una de las 18 preguntas de interés educativo para los nefrólogos, presentándose como medicina basada en evidencia. (12,13)

En general los lineamientos del tratamiento en el síndrome nefrótico tanto en pacientes pediátricos como en adultos consiste en el uso inicial de esteroides (3,9, 10,11) habitualmente con buena respuesta sin embargo en los pacientes que tienen corticodependencia o recaídas frecuentes se recomienda el uso de ciclofosfamida en la enfermedad de cambios mínimos (9) con buena respuesta esto fue observado desde la década de los ochenta. Con evidencia de remisión total de 21 de 45 pacientes pediátricos tratados (10). En pacientes adultos en estudios realizados por grupos europeos demuestran un efecto similar pero en largo plazo comparando

63% de remisión en pacientes tratados con ciclofosfamida (11) y 25% de remisión en pacientes tratados con ciclosporina (20), sin embargo en estos pacientes se ha hecho evidente que hay mayor incidencia de hipertensión arterial y de nefropatía tubulointersticial, la asociación con insuficiencia renal suele ser en mayor frecuencia por el síndrome nefrótico. Los pacientes pediátricos tienen una mejor respuesta, sin embargo en los adultos no se cuentan con suficientes estudios aleatorios, o largo plazo. (20)

En el caso de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria el uso de ciclofosfamida pertenece a la segunda línea de tratamiento la evidencia no es concluyente (18)

En glomerulonefritis proliferativa o en las rápidamente progresivas (mediadas por complejos inmunes, anticuerpos antimembrana basal) se considera lineamiento del uso de ciclofosfamida que muestra beneficios ya con varios estudios realizados (8,18,20)

Las glomerulonefritis membranoproliferativas no se ha concluido su beneficio y faltan estudios para concluir sobre si puede ser parte del lineamiento en la terapéutica (17,20)

En las glomerulonefritis membranosa idiopática se han reportado 2 meta análisis demostrando que la proteinuria tiende a ser progresiva, persistente y severa sin mostrar beneficio con la terapia. (7,9,19)

En pacientes con síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis primaria, el uso de la ciclofosfamida no ha sido bien determinado tanto en la evaluación de la función renal, como en la evaluación de la remisión de la proteinuria en nuestro medio (20)

Aunque ya se han realizado meta análisis que muestran un beneficio. Nuestro hospital cuenta con seguimiento de la consulta externa de pacientes quienes han tenido resistencia a la terapia con esteroides y en quienes se les ha administrado ciclofosfamida como tratamiento coadyuvante. Nosotros evaluamos la respuesta tanto en los parámetros del síndrome nefrótico como en la función renal.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Evaluación del tratamiento con ciclofosfamida en pacientes con síndrome nefrótico por glomerulopatía primaria.

TIPO DE ESTUDIO:

Clinico, retrospectivo, longitudinal, comparativo

CRITERIOS DE SELECCION:

- Pacientes en la consulta externa de nefrología quienes tenían glomerulopatía primaria y síndrome nefrótico.
- Pacientes quienes habían recibido terapia con prednisona y terapia con pulsos de metilprednisolona no satisfactoria (recaídas frecuentes, corticoresistentes y corticodependientes).
- Pacientes que no tenían datos clínicos o bioquímicos de infección.
- Pacientes que se encontraban clínicamente estables y sin anasarca.

MATERIALES:

Infraestructura del hospital de especialidades de centro médico nacional siglo XXI.

Expedientes clínicos del servicio de nefrología comprendidos entre enero de 1999 a enero del 2002.

Libreta de control de pacientes citados a pulsos intermitentes de ciclofosfamida

Determinaciones seriadas cada 6 semanas o previa a la consulta externa de: creatinina sérica, urea sérica, albúmina sérica, ácido úrico sérico, colesterol sérico.

Determinaciones de proteinuria y depuración de creatinina en recolecciones de orina de 24 hrs

Hoja de recolección de valores paraclínicos para realizar el banco de datos. Ver anexo 1.

Recolección de tratamientos previos y de enfermedades sistémicas de los pacientes.

Ordenador ACER S SERIES CON PROCESADOR PENTIUM III MICROSOFT WINDOWS 98 Programa de análisis estadístico S.P.S.S 10.0.

PROCEDIMIENTO:

Recolección de datos de los expedientes clínicos del servicio de nefrología comprendido entre enero de 1999 a enero de 2002; que fueron diagnosticados con síndrome nefrótico por glomerulopatía primaria tomando en cuenta los datos demográficos así como enfermedades relacionadas además de los resultados de urea, creatinina, albúmina sérica, colesterol, ácido úrico, proteinuria y depuración de creatinina en orina de 24 horas durante su evolución clínica. Estos valores se recolectaron en hoja para banco de datos.

Se realizó un listado con el número de afiliación y el nombre de los pacientes con glomerulonefritis que llevan seguimiento y terapia con pulsos intermitentes de ciclofosfamida. El cual fue entregado al archivo para control. Los datos de los pacientes se obtuvieron de la libreta de control de pulsos y de las hojas de control de la consulta externa de nefrología. Se analizaron en total 42 expedientes clínicos descartando a los pacientes con glomerulonefritis lúpica por ser etiología secundaria con número total de 12 pacientes.

Un paciente con glomerulonefritis membranosa se descarto por encontrarse con insuficiencia renal crónica avanzada.

En 4 pacientes se han diferido los pulsos por padecer infección de la vía urinaria. Dos pacientes no se presentaron para la administración del pulso. 11 pacientes han tenido un mal apego a la terapia dietética o farmacológica con asistencia irregular a la consulta externa. Quedando para estudio 12 pacientes de glomerulopatía primaria. El análisis estadístico fue por programa de S.P.S.S. 10.0

RESULTADOS:

A.-DATOS DEMOGRAFICOS:

ESTADISTICA DESCRIPTIVA:

PACIENTE	EDAD EN AÑOS	SEXO	DX HISTOPATOLOGICO	HAS
1	18	MASCULINO	GMN PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR	SI
2	61	FEMENINO	GMN MEMBRANOSA	SI
3	49	MASCULINO	GMN MEMBRANOSA	SI
4	57	FEMENINO	GMN MEMBRANOSA	SI
5	49	MASCULINO	GMN MEMBRANOSA	SI
6	66	MASCULINO	GMN MEMBRANOSA	SI
7	33	FEMENINO	GMN FOCAL Y SEGMENTARIA	NO
8	18	MASCULINO	GMN PROLIFERATIVA MESANGIAL	SI
9	71	MASCULINO	GMN PROLIFERATIVA MESANGIAL	SI
10	37	MASCULINO	GMN PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR	SI
11	41	MASCULINO	GMN MEMBRANOSA	NO
12	55	MASCULINO	GMN MEMBRANOSA	NO
n=12	media 46.25+-17	75% MASC	75% GMN MEMBRANOSA	75% HAS

TABLA 1: Muestra las características de los pacientes incluidos en el estudio en forma individual con edad, sexo, diagnóstico y si padecen HAS

EDAD	n=
18	2
33	1
37	1
41	1
49	2
55	1
57	1
61	1
66	1
71	1

TABLA 2:
Muestra el número de pacientes por edad

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2.- SEXO:

	FRECUENCIA	PROCIENTO
MASCULINO	9	75.0
FEMENINO	3	25.0
Total	12	100.0

TABLA 3: El número total de pacientes fue de 12 de los cuales 9 correspondieron al sexo masculino con porcentaje de 75%.

3.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA:

HAS	FRECUENCIA	PORCIENTO
NO	3	25.0
SI	9	75.0
Total	12	100.0

75%.

TABLA 4: Del total de 12 pacientes en el estudio 9 tuvieron HAS correspondiendo al

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

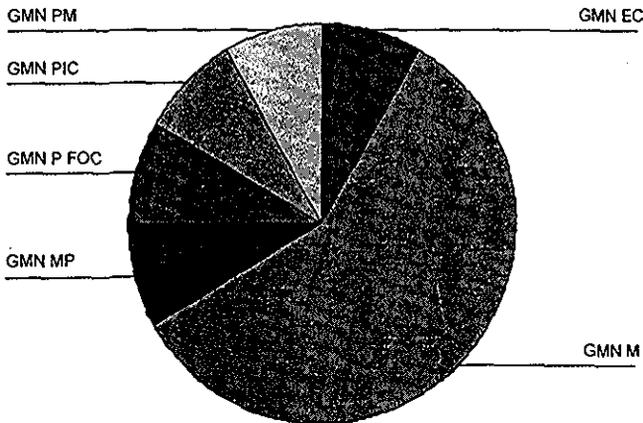
3.- DIAGNOSTICO:

TABLA 5: Muestra la frecuencia por patrón histopatológico y el porcentaje, es notorio el predominio de la glomerulonefritis membranosa

PATRON HISTOLOGICO	FRECUENCIA	PORCIENTO
GMN PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR	1	8.3
GMN MEMBRANOSA	7	58.3
GMN MEMBRANO-PROLIFERATIVA	1	8.3
GMN FOCAL Y SEGMENTARIA	1	8.3
GMN PROLIFERATIVA INTRACAPILAR	1	8.3
GMN PROLIFERATIVA MESANGIAL	1	8.3
Total	12	100.0

GRÁFICA 1:

Hace evidente el predominio de la glomerulonefritis membranosa como diagnostico



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A.-INDICADORES BIOQUIMICOS DE FUNCION RENAL Y DE SÍNDROME NEFROTICO DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE PULSOS DE CICLOFOSFAMIDA:

1.- DEPURACIÓN DE CREATININA SERICA:

TABLA 6: Resultados de la depuración de creatinina en recolección de orina de 24 horas se muestra el valor basal o inicial Antes De iniciar la administración de ciclofosfamida y el control posterior a la administración de cada pulso. Al final la media y la desviación estándar.

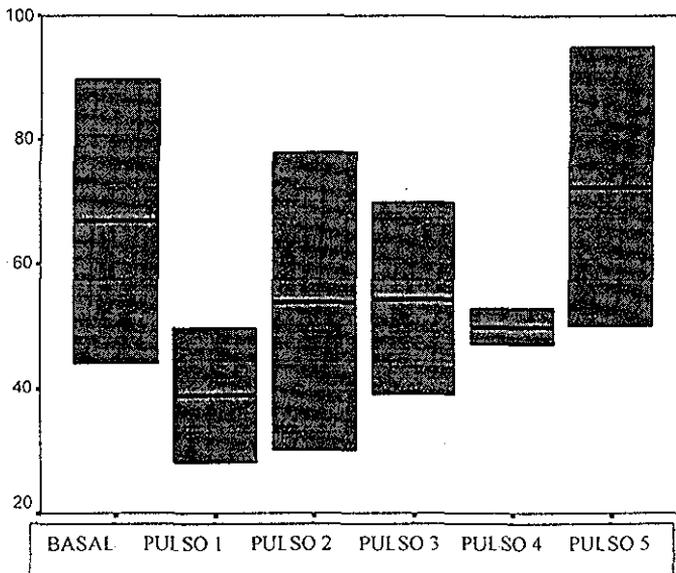
PACIENTE	BASAL	PULSO 1	PULSO 2	PULSO 3	PULSO 4	PULSO 5
1	150	135	105	82		
2	44	28	30	39	53	50
3	89.7	49.7	78	70	47	95
4	74	83	69	41	54	
5	38	54	59	53		
6	153	88	167	155		
7	43	72				
8	127	112	111			
9	77	85	61			
10	39	113				
11	203	141				
12	56	71				
MEDIA	77.57	78.81	76.15	64.99	51.23	68.92
SD	54.69	34.34	37.19	43.34	3.78	31.81

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRÁFICA 2:

Muestra los resultados de la depuración de creatinina en recolección de orina de 24 horas expresado en ml/min, con media y desviación estándar, comparando los grupos por número de pulsos. no es posible evaluar al 4 y 5 pulso por contar solo con dos pacientes.

No tiene cambios significativos.



Mann-Whitney Test diferencia no significativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.- CREATININA SERICA:

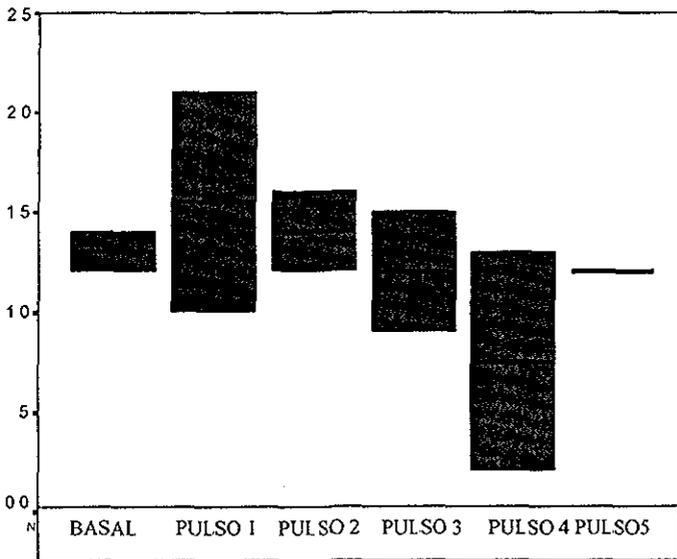
TABLA 7: Muestra los resultados de la creatinina sérica basal o antes de iniciar terapia y el control posterior a cada pulso de ciclofosfamida. Medición en mg/dL

PACIENTES	BASAL	PULSO 1	PULSO 2	PULSO 3	PULSO 4	PULSO 5
1	0.9	0.9	1.1	1.2		
2	1.4	2.1	1.6	1.5	2	1.2
3	1.2	1	1.2	0.9	1.3	1.2
4	1.2	1.2	1.5	2.1	1.8	
5	0.8	0.7	0.7	0.9		
6	0.9	0.8	0.5	0.6		
7	1.9	1.4				
8	1	0.9	1.1			
9	1.4	1.4	1.6			
10	3	1.2				
11	0.6	0.6				
12	1.7	1.4	1.3			
MEDIA	1.33	1.13	1.17	1.2	1.7	1.2
SD	0.64	0.41	0.38	0.53	0.36	0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3:

Comparación de los resultados de la creatinina sérica en grafica de barras. Solo hay dos casos durante el pulso 5 con un valor se 1.2 mg/dL por lo que su desviación estándar es de cero.



Mann-Whitney Test diferencia no significativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- PROTEINURIA:

TABLA 8:

Muestra el caso en relación a su proteinuria basal o antes de iniciar terapia con la final después de administrar los pulsos y el número total de pulsos administrados.

La medición se encuentra expresada en gramos en 24 horas

PACIENTE	BASAL	POSTPULSO	NUMERO DE PULSO
29		1.8	5
319		1.4	5
54.4		0.9	3
610.4		1.3	3
74.1		0	1
913		0	2
108.3		2.7	1
115		1.1	1
MEDIA	10.08	1.37	2.62
SD	5.68	1.14	1.68

TABLA 9:

Pacientes excluidos por respuesta no satisfactoria

PACIENTE	BASAL	POSTPULSO	NUM PULSO
15.5		16.7	3
41.8		9.2	4
84.3		14.3	2
125.6		19	2
MEDIA	4.3	14.8	2.75
SD	1.768	4.19	0.95

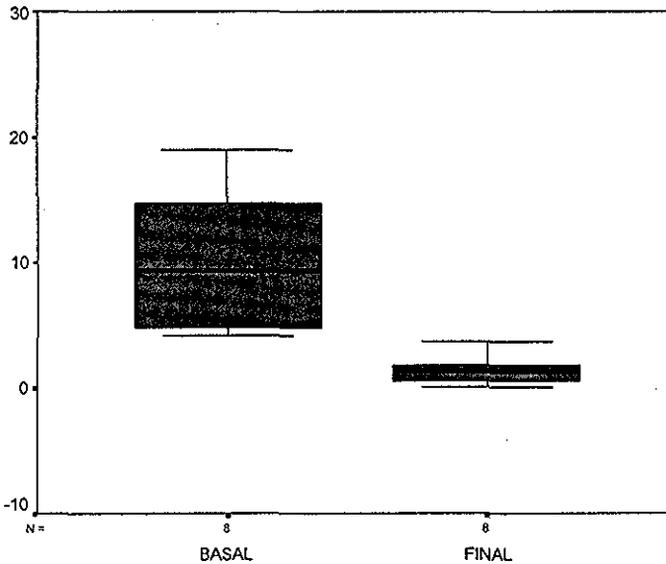
1233 CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 4:

Muestra la proteinuria basal y posterior a la administración de pulsos de ciclofosfamida.

ESTADISTICA DESCRIPTIVA:

	n=	Mínimo	Máximo	Media	SD
BASAL	8	4.1	19.0	10.088	5.687
FINAL	8	.0	3.6	1.375	1.145



Mann-Whitney Test $p=0.000$ diferencia estadísticamente significativa.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

4.- COLESTEROL:

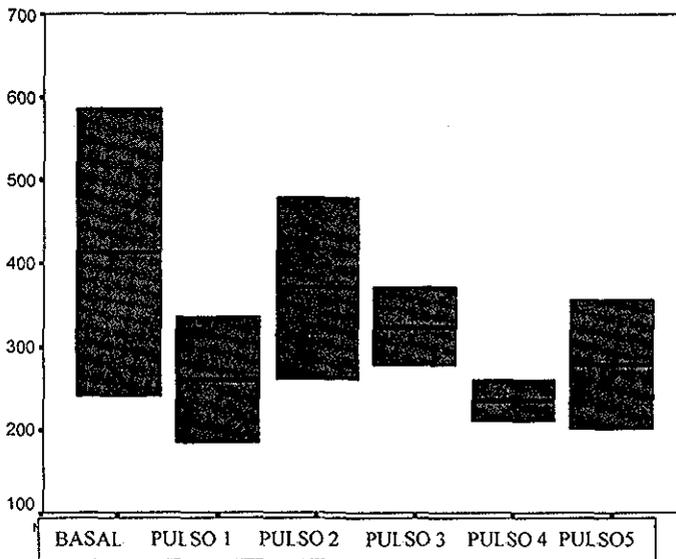
TABLA 1: Muestra la comparación entre el valor sérico basal de colesterol y la comparación de los resultados obtenidos posterior a la administración de cada pulso

PACIENTES	BASAL	PULSO 1	PULSO 2	PULSO 3	PULSO 4	PULSO 5
1	235	208	253	243		
2	586	337	479	372	211	356
3	240	184	262	278	261	202
4	328	291	350	397	401	
5	382	301	229	311		
6	377	365	262	218		
7	290	184				
8	213	207	208			
9	385	371	344			
10	302	253				
11	323	253				
12	287	245	275			
PROMEDIO	329	266.58	295.77	303.16	291	279
SD	99.34	66.59	83.32	70.86	98.48	108.89

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 5:

Representa la comparación entre el valor basal de colesterol sérico y el resultado posterior a la administración de cada pulso sin tener cambios significativos en los resultados.



Mann-Whitney Test diferencia no significativa.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

5.- UREA SERICA:

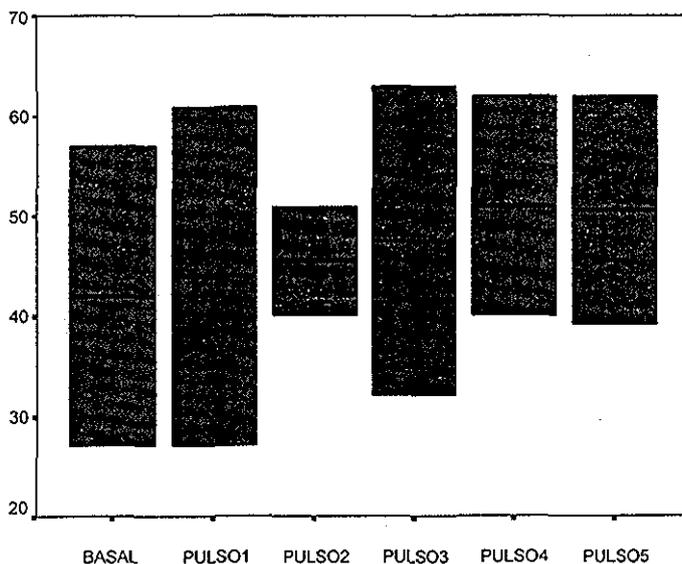
TABLA 11: Comparación entre el valor sérico basal de urea y los resultados posteriores a la administración de cada pulso de ciclofosfamida, no tiene diferencias significativas.

PACIENTE	BASAL	PULSO 1	PULSO 2	PULSO3	PULSO 4	PULSO 5
1	72	53	66	69		
2	27	61	51	63	62	62
3	57	27	40	32	40	39
4	51	68	141			
5	62	31	27	63		
6	19	26	36	28	1	
7	62	58	55	50	50	
8	98	73	64			
9	61	60	84			
10	111	33				
11	43	35				
12	68	53	65			
MEDIA	60.91	48.16	62.9	50.83	38.25	50.5
SD	25.93	16.77	32.14	17.33	26.41	16.26

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 6:

Muestra los resultados comparando entre la basal y los valores séricos posteriores a la administración de cada pulso, no hay diferencia significativa



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.-ALBUMINA SERICA:

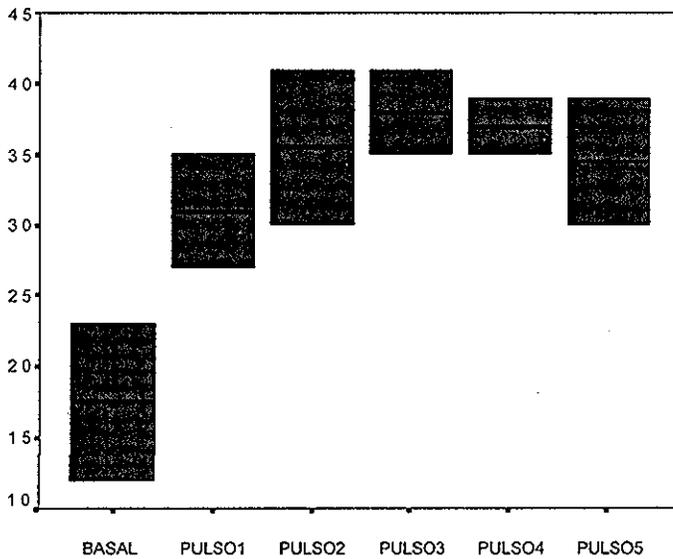
TABLA 12: Comparación de la albúmina sérica se muestra el valor inicial y el control posterior a la administración de cada pulso en mg/dL .

PACIENTE	BASAL	PULSO 1	PULSO 2	PULSO 3	PULSO 4	PULSO 5
1	2.2	2.7	3	3		
2	1.2	2.7	3	3.5	3.5	3
3	2.3	3.5	4.1	4.1	3.9	3.9
4	1.8	2.6	3.9	3.9		
5	3.6	4	3.7	2.6	2.9	
6	2.5	2.6	3.2	3.9		
7	3.1	3.8	4	4	4.1	
8	2.9	3.2	2.7			
9	2	2.3	2.6			
10	3.3	3.8				
11	3.2	3.3				
12	2.9	2.6	2.2			
MEDIA	2.58	3.09	3.24	3.57	3.6	3.45
SD	0.70	0.58	0.65	0.57	0.52	0.63

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 8:

Compara la media y la desviación estándar del valor basal y los resultados posteriores a la administración de pulsos. Aparentemente se aprecia un incremento, sin embargo en la prueba estadística Mann Whitney no hubo diferencia significativa



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.-ACIDO URICO:

TABLA 13:

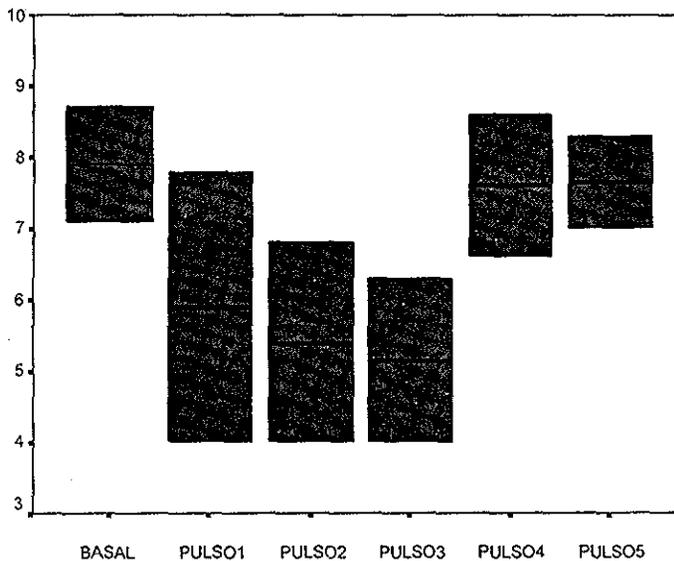
Comparación del ácido úrico sérico muestra el valor basal y el control posterior a la administración del pulso. Medición en mg/dL

PACIENTE	BASAL	PULSO 1	PULSO 2	PULSO 3	PULSO 4	PULSO 5
1	9.9	6.8	8.4	10		
2	7.1	7.8	6.8	6.3	8.6	8.3
3	8.7	4	4	4	6.6	7
4	10	6.7	9.5	4.5		
5	6	3.6	5.5	4.6	3.4	
6	6.2	6.2	6.5	6.2		
7	5.6	4.7				
8	9.9	6.1	6.8			
9	6.4	7.6	7.2			
10	9.9	5				
11	3.8	4.3				
12	3.8	2.9	5.7			
MEDIA	7.27	5.47	6.71	5.93	6.2	7.65
SD	2.34	1.61	1.61	2.20	2.62	0.91

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRÁFICA 9:

Compara la media y la desviación estándar entre valor basal y los resultados posteriores a la administración de pulsos del ácido úrico sérico. Aparentemente hay disminución en los pulsos primero al tercero comparando con la basal pero la prueba de Mann Whitney no tuvo diferencia significativa. El cuarto y el quinto pulso no es comparable por el número de casos en la muestra.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Ya que el tamaño de la muestra es pequeño con resultado de los valores estandarizados con tendencia a la normal se emplea media y desviación estándar

ESTADÍSTICA ANALITICA:

En el análisis estadístico se utiliza estadística no paramétrica para mas de 3 grupos por medio de Kuskal-Wallis H y de manera independiente entre dos grupos utilizando Mann-Witney U para cada variable dando como resultado que no existe diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las variable analizadas; excepto en la proteinuria obteniendo una p de 0 000 para la diferencia entre el basal y el pulso final,

Es de considerarse el escaso tamaño de la muestra para estos resultados, por lo que no se considera evaluar el poder de la prueba en este momento del estudio

DISCUSIÓN:

La muestra recolectada en este estudio es muy pequeña por lo que se considera un seguimiento a mas largo plazo y sistemático.

En cuanto a los datos demográficos el predominio del sexo masculino en un 75% con se debe más a la relación del patrón histológico tal vez también con un sesgo por la muestra. En cuanto a la edad se encuentra la misma situación, la media fue de 46 años.

El predominio de la hipertensión arterial sistémica también en un 75% de la población estudiada se encuentra condicionado por la gravedad de la lesión glomerular.

En cuanto al manejo médico observamos que en el periodo entre la administración de pulso y pulso de ciclofosfamida el tiempo de administración es muy variado debido a que nuestros pacientes manifiestan infección o falta de apego a las indicaciones medicas así como la irregularidad en las consultas.

Por lo que se propone que para el control de las consultas del paciente obtener su número telefónico y así controlar el apego a las consultas medicas

La terapia con ciclofosfamida en los pacientes con síndrome nefrótico en la literatura internacional se encuentra como no concluyente desde 1973, se ha reportado cistitis hemorrágica, leucopenia de moderada a severa como adversos.

En los pacientes con glomerulonefritis membranosa su administración no ha tenido en estudios previos resultados concluyentes sobre su utilidad, sin embargo su uso no se encuentra contraindicado o como no útil en el tratamiento de la glomerulonefritis primaria. Se considera de gran beneficio en las glomerulonefritis rápidamente progresivas. En nuestro estudio solo se obtuvo un paciente en la muestra en el periodo de tiempo estudiado en cual si mostró una gran mejoría en cuanto a proteinuria, depuración de creatinina y regresión a parámetros normales de los índices de síndrome nefrótico, pero al considerarse en relación de los demás pacientes no puede ser analizado dado que como número de pulsos administrados y número de pacientes por padecimiento no es compatible.

La respuesta con la terapéutica utilizada en los pacientes fue variable pero el problema radica en la diferente etiología del síndrome nefrótico y en la respuesta esperada por padecimiento. Excluyendo a 4 pacientes quienes no tuvieron respuesta, 8 de los pacientes mostraron remisión o disminución importante en la proteinuria, los estudios previos en la literatura internacional nuestro estudio demuestra su utilidad en el síndrome nefrótico ya que aproximadamente el 70% de los pacientes tuvo respuesta.

La función renal aparentemente no tuvo cambios, pero no tuvo deterioro en los pacientes que tuvieron respuesta esta fue evaluada en nuestro estudio por depuración de creatininas en orina de 24 horas, creatinina y urea sérica.

En nuestro estudio mas de la mitad de los pacientes tenían un patrón histológico glomerulonefritis membranosa en la cual el daño glomerular es avanzado y en la cual los estudios clínicos no han demostrado utilidad

CONCLUSIÓN:

A pesar del número de la muestra, el estudio fue concluyente ya que con los resultados obtenidos se encontraron diferencias, aunque no significativas en el manejo con ciclofosfamida

Estos resultados obtenidos pudieran modificarse si se contara con mayor tamaño de la muestra, por lo que se considera llevar un seguimiento a largo plazo para demostrar si existen diferencias.

Probablemente sea de gran utilidad en la glomerulonefritis rápidamente progresiva sin embargo, el estudio solo contó con un solo paciente de esta entidad en el cual la respuesta al tratamiento fue excelente en cuanto a la remisión del síndrome nefrótico y recuperación al 100% de la función renal.

El mayor número de pacientes de la glomerulonefritis membranosa tuvo remisión casi total de la proteinuria, correspondiendo a un 66% y del total de pacientes a un 70%. Este dato correlaciono con el incremento en la albúmina sérica

No se obtuvo cambios significativos en los índices de función renal considerando la urea, creatinina sérica y la depuración de creatinina en orina de 24 horas.

En cuanto al síndrome nefrótico el colesterol en plasma no tuvo cambios significativos, aún con tratamiento con pravastatina

El ácido úrico tuvo disminución aunque no de forma significativa lo cual puede asociarse a uso de alopurinol en la mayor parte de los casos

Solo un grupo de 4 pacientes no mostró respuesta al tratamiento los cuales deberán evaluarse posteriormente con una terapia alterna.

Nuestros pacientes no mostraron alteraciones en las cuentas de leucocitos, permaneciendo los controles de la biometría hemática en los rangos normales.

La presión arterial sistémica en los pacientes se encontró controlada

Para un mejor resultado el estudio debe llevarse individual por patrón histológico. Y se debe captar la mayor parte las glomerulonefritis rápidamente progresiva.

La hoja de recolección de datos propuesta en este estudio se lleve de manera rutinaria en la atención del paciente anexándola a su expediente clínico

ANEXO 1

BASE DE DATOS.

TRATAMIENTO DE GLOMERULOPATIAS. CMN SXXI

NEFROLOGIA

PACIENTE:		AFILIACION:							
SEXO:	EDAD:		F. DE INICIO:	DX					
FECHA									
BOLO									
Hb									
Hto									
LEUCOCITOS									
GLUCOSA									
UREA									
CREATININA									
COLESTEROL									
ALBUMINA									
TRIGLICERIDO									
AC. URICO									
ALT									
AST									
DHL									
Ca									
Na									
K									
P									
DCr									
PROTEINURIA/24H									
C3									
C4									
VSG									
VDRL									
ANTIDNA									
TA									
TRATAMIENTO									

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Glassok rj, cohen ah, adler, sg Primary glomerular diseases. Brenner bm, rector fc The kidney 5 ed wb saunders. 1996: 1392-1495
- 2 Remuzzi g ruggeneti p, benigni a Understanding the nature of the renal disease progresion. Kid int 1997; 51: 2-15.
- 3 Alcazar r, egido j Síndrome nefrótico: fisiopatología. En: andano I Nefrologia clinica. Editorial panamericana 1998: 242-254
- 4 Kaysen ga Plasma composition in the nephrotic syndrome. Am j nephrol 1993; 13: 247-59
- 5 Alabresi p, brice a. Agentes antineoplasicos En las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman a, rall t. Octava ed editorial panamericana 1991: 1177-1182.
- 6 Schieppati a, mosconi l, perna a, mecca g, bertani t et al Prognosis of untreated patient with idiopathic nephopathy n eng j med 1993: 329: 85-89
- 7 Tu w, petititi d, biava c, tulunay o, hopper j Membranous nephropathy nephron 1984; 36: 118-124

- 8 Couser w Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms and therapy Am j kid dis 1988;11: 449-464.
9. Falk r, hogan l, muller k, jennette. Treatment of progressive membranous glomerulopathy: a randomized trial comparing ciclophosphamide and corticosteroids with corticosteroids alone. Ann intern med 1992; 116: 438-445.
10. Nolasco f, cameron j, heywood e. Hicks, oggs c, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome : a long term follow up. Kid int 1986; 29: 1215-1223
11. Black d, rose g, brewer d, controlled trail with prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. Bmj 1970: 3: 421-426
12. International study in kidney diseases in children. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome Lancet 1974; 2: 423-427.
- 13 Gulati s, pokharyal h, sharma r, kumar l, elhence r, et al Pulse of cyclophosphamide therapy in frequent relapsing nephrotic syndrome. Nepron dial transp 2001; 16: 2013-2017

14. Klahr s, levey a, beck g, caggiula a, hunsicker l et al the effects of dietary protein restriccion and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N eng j med* 1994; 334: 877-884
15. Wight j, brown c, nahas a. Effect of the control of hypertension on progressive renal failure. *Clin nephrol* 1993; 39:305-311
16. Cattran d, greenwood c, ritchie s. A comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am j kid dis* 1994;23: 247-254
17. Booth j, aber m ummunosuppressive therapy in adults with proliferative glomerulonephritis. *Lancet* 1970;2: 1010-1013
18. Pey y, catttran d, delmore t, katz a, lang, a, rance p. Evidence suggesting under tratment in adults with fovcal segmental glomeruloesclerosis. *Am j med*1987; 82: 938-934.
19. Reichert l, huymans f, assman k, koene r, wetzels j. Preserving renal function in patients with membranous glomerulonephritis: daily oral chlorambucil compared with intermitent montly pulses of cyclophosphamide. *Ann intern med*1994; 121:328-333
20. Manegement of glomerulonephritis. *Kid int* 1999; 55:supl 70.