

11244

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad de Atención Médica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
"Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Departamento de Reumatología

**INFECCIÓN URINARIA COMO INDICADOR DE PROGRESIÓN
DE DAÑO RENAL EN NEFROPATIA LÚPICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO
EN LA ESPECIALIDAD DE :

REUMATOLOGIA

PRESENTA:

Dra. Lucero Mendoza Salazar

TUTOR ACADEMICO :

Dr. Juan Manuel Miranda Limón

MEXICO, D.F.

Agosto 2005

m 352297



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



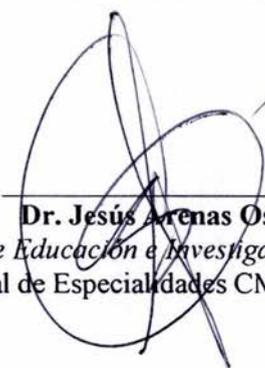
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

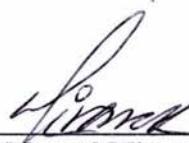
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**INFECCIÓN URINARIA COMO INDICADOR DE PROGRESIÓN
DE DAÑO RENAL EN NEFROPATIA LÚPICA**



Dr. Jesús Arenas Osuna

*Jefe de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"*



Dr. Juan Manuel Miranda Limón

Jefe de Servicio y Profesor Titular del Curso de Reumatología



Dra. Lucero Mendoza Salazar

Médico Residente de Reumatología

N° definitivo de Protocolo: 2005-3504-038



AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Sofonias y Teresa,
por el incansable y permanente apoyo que me han brindado
durante todos los días de mi existencia.

A mis hermanos, Leticia, Rosalba, Ramòn, Alain, Elizabeth
y Julio, simplemente por estar a mi lado todos estos años
y respetar mis sueños.

A mis profesores, gracias.

C O N T E N I D O

Resumen

Abstract

Introducción

Justificación

Objetivo

Material y Métodos

Resultados

Discusión

Conclusión

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

TITULO: La infección urinaria como indicador de progresión renal en la nefropatía lúpica proliferativa difusa.

OBJETIVO: Determinar si la infección urinaria es un indicador de progresión de daño renal en la (GMNPD).

MATERIAL Y METODOS: Diseño: Prospectivo, Retrolectivo, longitudinal, casos y controles en el departamento de Reumatología del enero de 1992 a 31 diciembre del 2004 en pacientes con nefritis lúpica clase IV OMS, con y sin infección urinaria, Todos recibieron tratamiento con ciclofosfamida intravenosa. Se evaluó la función renal, actividad global de LES y número de recaídas durante un año y al término del seguimiento, en pacientes con y sin retraso en la terapia con CFM IV. Para el análisis estadístico, se emplearon T de student y X cuadrada y análisis bivariado.

RESULTADOS: La muestra se integró con 50 sujetos, la edad promedio fue de 30.07 ± 8.15 . El 82% eran mujeres. El uropatógeno más frecuente fue E.Coli (73%). Se reportó remisión parcial 94.5%, remisión completa 96.8% y retraso en el tratamiento en 76% de los pacientes con IVU(OR 23.22 IC 95% 5.26-105.1; $p=0.001$), incremento en la albuminuria ($p<0.05$), persistencia de hipocomplementemia y títulos altos de ADNA.

CONCLUSIONES: La IVU, en pacientes con nefritis lúpica CIV de la OMS, tiene un efecto negativo en la respuesta terapéutica debido a su asociación con retraso en el tratamiento inmunosupresor y a un incremento en la recaída renal.

PALABRAS CLAVE : nefritis lúpica, infecciòn urinaria, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

TITLE : The urinary tract infection as an indicator of progression of the renal damage in lupic proliferative diffuse glomerulonephritis.

OBJETIVO: Determine if the urinary tract infection is a predictor of the renal damage progression in patients with class IV lupic glomerulonephritis.

MATERIAL Y METODOS: 50 patients with class IV lupic nephritis, with or without urinary tract infection, were included for the present study. All of them attended the Rheumatology Department of the Hospital de Especialidades del CMN la Raza..and were under a high dose intravenous cyclophosphamide (CYC) regimen. Renal function tests (based on serum creatinine, urea levels, and proteinuria) SLE global activity and damage index were evaluated. Complet and partial response to therapy, number and features of renal flares and the global renal function, were assessed in patients with or without delayed of the treatment, after a year of follow up. To analyze data, Fischer exact, X^2 and bivariate analysis, were performed.

RESULTADOS: The mean age of patients was 30.07 ± 8.15 , years. 82% were female. E. coli was the pathogen most frequently isolated (73%). Partial 94.5%, and complete 96.8% renal remission rates were recorded. Delayed treatment with CYC was observed in 76% of the UTI group (OR 23.22, $p=0.001$) with persistent albuminuria ($p<0.05$), low complement seric levels and high ab dsDNA titers.

CONCLUSION: UTI in lupic nephritis patients has a negative impact. IT leads to delayed in CYC therapy and to a high renal flare rate.**KEY WORDS :** lupic nephritis; urinary tract infection; Systemic lupus erythematosus.

INTRODUCCIÓN

Lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades sistémicas autoinmunes y ha sido considerada por muchos años como el modelo clásico de la enfermedad resultado del daño tisular causado por el depósito de auto-anticuerpos y complejos inmunes (1,2). Se desconoce la etiología, sin embargo, datos recientes han demostrado que la disfunción celular y de la inmunidad humoral, son la base de la fisiopatología de esta enfermedad (3).

Existen diversas características demográficas como el género, la edad de inicio, la raza y el estatus socioeconómico que pueden ser predictores de mortalidad. En los últimos años, se ha sugerido que son tres los aspectos en LES que deben considerarse para evaluar y describir el pronóstico de la enfermedad : la actividad de la enfermedad, el índice de daño y la calidad de vida (1,4).

El LES tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas que se caracterizan por remisiones y exacerbaciones (1). La expresión y el curso clínico de la enfermedad puede ser leve o poner en peligro la vida del pacientes (4) . La *nefropatía lúpica* es conocida como una de las complicaciones más comunes y severas en LES y constituye un predictor de mal pronóstico en el curso de la enfermedad. La nefritis y las complicaciones de su tratamiento, principalmente las infecciones, incrementan la morbi-mortalidad (2). Del 10-15% de los pacientes con

nefropatía lúpica progresan a la insuficiencia renal terminal (4). En los años 70s, se atribuyó a la insuficiencia renal la causa directa de la muerte en el 67% de los casos de LES (2). Por lo tanto, es importante tomar en consideración los factores pronósticos para predecir la sobrevida renal y de la enfermedad, y de este modo elegir la medida terapéutica más apropiada (5). A pesar de muchos años de investigación, aún existe controversia acerca del valor de las características clínicas, bioquímicas e histopatológicas como predictores de desenlace de nefropatía lúpica (6). Los factores de mal pronóstico descritos en la nefropatía lúpica incluyen los siguientes: el incremento en la creatinina sérica dos veces su valor basal ó $<2.4\text{mg/dl}$, $\text{C3} <76$, proteinuria persistente en rangos no nefróticos, índice de cronicidad y actividad severa en la histopatología renal, edad mayor a 30 años, raza negra (6,7), e hipertensión arterial (8).

La nefropatía lúpica, especialmente la glomerulonefritis proliferativa difusa, requiere tratamiento inmediato y agresivo para modificar el curso natural de la enfermedad y evitar el daño renal terminal. Sin embargo, la terapia inmunosupresora incrementa el riesgo de procesos infecciosos, los cuales traen como consecuencia la interrupción transitoria del tratamiento inmunosupresor. (4)

La incidencia de infecciones en pacientes con LES va desde 50 a 150 episodios por cada 100 pacientes año. Algunos autores describen a estos procesos infecciosos como primera causa de muerte y otros que es la primera o segunda causa de admisión hospitalaria (9). La susceptibilidad de LES a los procesos infecciosos, se han atribuido principalmente a la actividad de la

enfermedad, a la alteración en la inmunidad humoral y celular, al tratamiento con glucocorticoides y asplenia funcional. La infección de vías urinarias (IVU), es la primera causa de infección seguida de la infección de vías respiratorias altas. Los agentes comúnmente involucrados son adquiridos en la comunidad (80-90%), y el más frecuente es E. coli. No se han analizado en forma completa todos los factores de riesgo para la presentación de IVU en el paciente con LES y su probable influencia en el desarrollo y pronóstico de la enfermedad (10). Se ha considerado que el LES por si mismo es un factor predisponente para infección. Otros factores de riesgo identificados en estos pacientes son la edad (40 años), episodios múltiples previos de IVU, actividad sexual y métodos anticonceptivos de barrera; las anomalías anatómicas y funcionales de la vía urinaria (como la incontinencia urinaria severa). (10, 9).

Hasta la actualidad la mayoría de las investigaciones relacionadas a infecciones en pacientes con LES, han sido dirigidos a analizar el incremento de la morbimortalidad. Sin embargo se conoce poco a cerca del impacto de las infecciones urinarias en el curso y pronóstico de la nefritis lúpica severa.

OBJETIVO GENERAL :

Determinar si la infección urinaria es un indicador de progresión de daño renal en la nefropatía lúpica

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Prospectivo, retrolectivo, longitudinal, observacional, descriptivo, casos y controles

El estudio se realizó en el departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN la Raza. en un grupo de pacientes con nefritis lúpica que recibieron pulsos de CFM intravenoso durante al menos 6 meses. Se analizó la evolución de la función renal y de la actividad sistémica del lupus, basal y trimestral durante un año. Así mismo se analizó el número de recaídas renales durante el período de estudio y la función renal al término del seguimiento, para establecer si hubo progresión de la nefritis. Se compararon los resultados entre un grupo de pacientes con IVU y un grupo control sin IVU. El índice de daño se determinó mediante la escala de SLICC, al inicio y al término del estudio.

EVALUACION CLINICA Y SEGUIMIENTO.

En la evaluación inicial se obtuvieron los siguientes datos : Edad y sexo, antecedentes ginecoobstétricos (Menarca, ritmo, IVSA, gestas, paras, abortos, cesáreas; fecha de última regla, fecha de última detección oportuna de cáncer, método de planificación familiar). Antecedentes de HAS, dislipidemia,

hiperuricemia, litiasis reno-ureteral, antecedente de alteraciones de la estática pélvica, obesidad. Se recabaron las fecha de diagnóstico de LES y sistemas afectados. Fecha de diagnóstico de nefropatía lúpica, fecha de realización de biopsia renal, reporte histopatológico, clase, índices de actividad y cronicidad. Se obtuvieron los siguientes datos de laboratorio basal y trimestral : BHC, VSG, PFH, QS, ES, perfil lipídico, ácido urico, exámen general de orina, depuración de creatinina en orina de 24 hrs con proteinuria, inmunológicos (complemento, anti-dna), urocultivo. Se valoró el estado de función renal basal mediante depuración de creatinina en orina de 24 hrs con determinación de proteinuria, determinación de azoados. Se registró el retraso en el tratamiento con pulsos de CFM IV atribuida a la presencia de IVU y se evaluó la función renal mediante los estudios de función renal, antes especificados. Se registró además, la respuesta a tratamiento y si hubo o no recaída o exacerbación de la nefropatía.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

El análisis descriptivo incluyó estadística descriptiva, análisis divariado, prueba de t de student y las diferencias entre proporciones mediante prueba de chi cuadrada. Se calcularon medidas de asociación.

RESULTADOS :

Análisis demográfico :

Se estudió un total de 50 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Glomerulonefritis Proliferativa Difusa (GMNPD clase IV de la OMS) documentada por biopsia renal percutánea. 25 con infección de vías urinarias (IVU) y 25 sin IVU. 41 (82%) eran mujeres y 9 (18%), hombres. La edad promedio fué de 31.3 años (DE 11.5 años) *Tabla 1*. El promedio de duración de la enfermedad, fué de 5.9 años (DE 4.7 años).

Característica	Frecuencia	%
Sexo		
• Femenino	41	82.0
• Masculino	9	18.0
Clasificación OMS		
• A	1	2.0
• B	8	16.0
• C	41	82.0
Respuesta parcial		94.5
Respuesta completa		96.8
Exacerbación		
• Nefrótica	12	44.4
• Nefrítica leve	7	25.9
• Nefrítica moderada	1	3.7
• Nefrítica severa	7	25.9
NUMERO DE IVUs		
• 1	18	36.0
• 2	6	12.0
• 4	1	2.0

Tabla 1. Descripción de los sujetos de estudio, Se muestran las frecuencias para género, Subclase de la OMS, número de IVU, y respuesta a tratamiento.

El sexo y la edad promedio fueron similares en ambos grupos al igual que SLEDAI basal y final, índice de actividad y cronicidad (IA, IC), subclase histopatológica de la OMS (A,B y C), hemograma, pruebas de funcionamiento hepático, títulos y patrón de anticuerpos antinucleares (AAN), anti-DNA y anticardiolipinas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Variable	Infección de Vías Urinarias			p
	Si	No	Total	
Sexo				
• Femenino	21	20	41	0.71
• Masculino	4	5	9	
Subclase histopatológica de la CIV de OMS				
• A	1	0	1	0.42
• B	5	3	8	
• C	19	22	41	
Patrón de Anticuerpos Anti-Nucleares				
• Homogéneo	22	18	40	0.45
• Moteado Fino	3	5	8	
Anticoagulante Lúcido				
• Positivo	6	5	11	0.74
• Negativo	18	20	38	
Cilindros Granulosos				
• Si	15	18	33	0.5
• No	10	7	17	
Bacteriuria				
• Leve o +	4	3	7	0.78
• Moderada o ++	2	1	3	
• Abundantes o +++	2	1	3	
Piúria				
• Si	21	14	35	0.062
• No	4	11	15	
Hematuria				
• Si	14	11	25	0.57
• No	11	14	25	
Complemento 3				
• Normal	4	7	11	0.49
• Bajo	19	17	36	
Complemento 4				
• Normal	1	4	5	0.35
• Bajo	22	20	42	

Tabla 2. Análisis bivariado de los factores de riesgo para desarrollo de Infección Urinaria

Por el contrario, la determinación de SLICC basal fué significativamente mayor en los pacientes con IVU ($p < 0.036$) *tablas 1 y 3*.

Variable	N	Caso			Control			p
		Media	Mediana	DE	Media	Mediana	DE	
Características del Paciente								
• Edad	25	31,3	28	11,5	30,2	29	8,3	0,97
• Sexo	25	1,2	1	0,4	1,2	1	0,4	
• Peso	25	65,2	62	14,4	60,4	60	11,9	0,21
• Talla	25	1,6	1,59	0,1	1,6	1,55	0,1	0,37
• Tiempo de Evolución de LES (años)	25	5,9	4	4,7	7,3	5	5,7	0,52
Características del Padecimiento								
• SLEDAI BASAL	25	29,2	30	9,8	29,3	29	8,9	0,80
• SLEDAI FINAL	25	8,2	8	5,5	8,7	9	3,7	0,44
• SLICC BASAL*	25	0,7	0	0,9	1,4	1	1,4	0,03
• SLICCFINAL	25	0,3	0	0,5	0,3	0	0,5	1,00
• Índice de Actividad	18	8,2	8	4,3	8,0	7,5	3,0	0,74
• Índice de Cronicidad	18	3,0	3	1,2	3,5	3	1,5	0,33
Exámenes de Laboratorio								
• Hemoglobina	25	12,0	11,9	2,4	12,3	11,7	2,8	0,93
• Hematocrito	25	36,0	35	6,6	36	35,5	6,4	0,98
• Leucocitos	25	6971	5900	3526	6320	5510	3455	0,48
• Linfocitos	25	1016	1000	412	1239	1100	686	0,25
• Plaquetas	25	259	247	104	249	224	116	0,51
• Tp	25	11,2	11	0,9	11,1	11	0,8	0,87
• TTp	24	41,1	29	28,2	40,7	29	27,8	0,77
Función Renal								
• Urea	25	49,0	42	25,9	59,4	39,5	47,9	0,83
• BUN	25	23,2	19	13,7	31,3	25	19,6	0,15
• creatinina	25	1,2	1	0,8	1,2	1	0,7	0,89
• Dep. Cr	25	63,4	52	37,8	72,1	59	50,5	0,51
• Cr urin	25	70,8	66	34,3	68,5	67	36,1	0,65
• Albúmina	25	2,5	2,1	2,0	2,9	1,9	2,5	0,74
• Vol. urin	25	1479,5	1320	606,6	1783,7	1500	968,7	0,33
Estudios Inmunológicos								
• Ac Anti-Nucleares Titulo	25	352,0	160	380,7	293,9	320	188,2	0,574
• Anticuerpos Anti-DNA	25	40,4	20	62,3	53,0	40	60,6	0,139
• Complemento 3	23	54,3	57	26,4	62,2	50,5	33,6	0,655
• Complemento 4	23	7,3	7	5,3	8,9	8	6,0	0,347
• Ac anticardiolipinas IgM	24	3,0	3,5	1,2	2,8	4	1,4	0,784
• Ac anticardiolipinas IgG	24	3,1	4	1,1	3,1	4	1,1	0,974

Tabla. 3. Se muestran la media, mediana y desviación estandar de las diferentes variables evaluadas.

Retraso en el tratamiento y su relación con IVU.

Se encontró que la presencia de IVU determinó la interrupción del tratamiento en 19 casos (76%), mientras que en el grupo sin IVU sólo 3 (12%) suspendieron el tratamiento por otras causas incluyendo leucopenia severa, hipersensibilidad y síntomas gastrointestinales (OR = 23.22 IC 95%; 5.26-105.2, $p < 0.001$), (Gráfica 2).

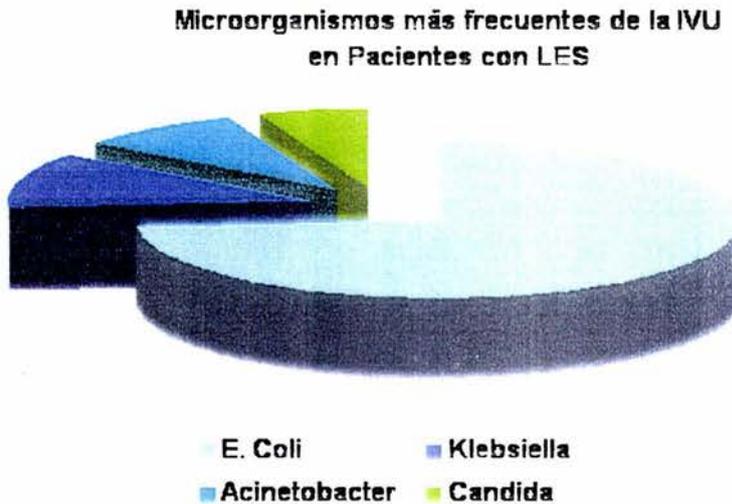


Figura 2. Microorganismos más frecuentemente aislado en urocultivo de pacientes con Nefritis lúpica

La frecuencia en el número de eventos de IVU reportados fuè de 1 evento en 36% (18/25), 2 eventos en 12% (6/25), y 4 eventos de IVU en el 2% (1/25) de los pacientes, durante un año de seguimiento y confirmado por urocultivo (tabla 3). El uropatógeno más frecuentemente aislado fuè E. coli 73% (25 eventos), Klebsiella 11.8% (4 eventos), Acinetobacter 8.8% (3 eventos) y Cándida A. 5.9% (2 eventos), con un total de 34 eventos de IVU en 25 pacientes (Gráfica 1).

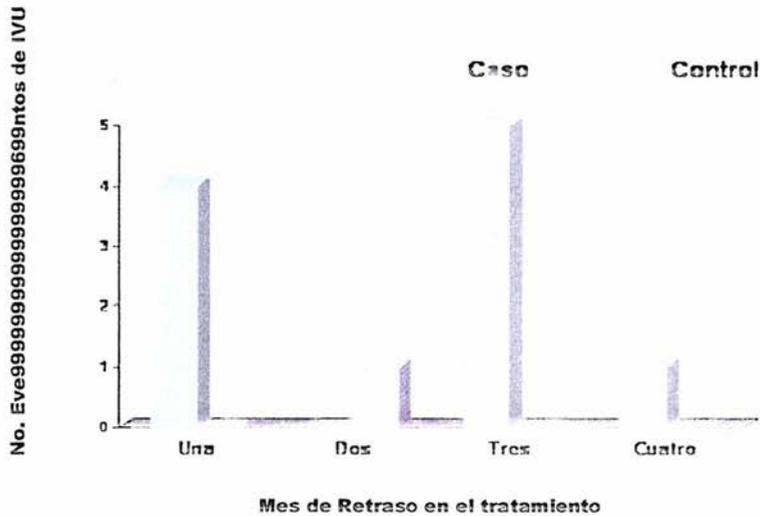


Figura 1. Relación entre el número de Infecciones de Vías Urinarias y Meses de Retraso en el tratamiento inmunosupresor. $p = 0.012$

La frecuencia con que se presentó el retraso en el tratamiento y el número de meses de retraso, de acuerdo al grupo evaluado (con y sin IVU), se muestra en la gráfica 3.

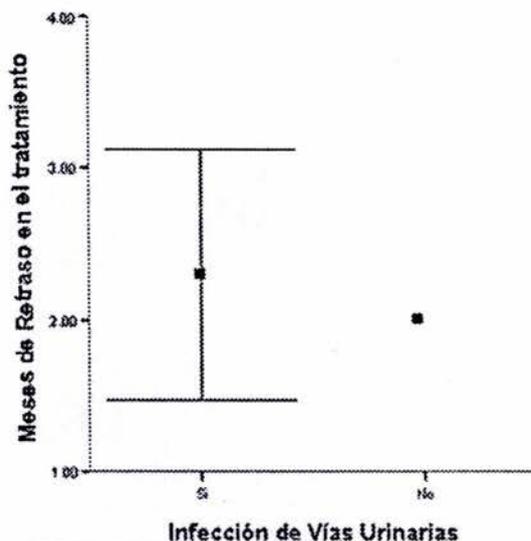


Figura 3. Diferencia en el número de retrasos en el tratamiento en los pacientes con Infección Urinaria y sin Infección Urinaria

Anàlisis de la funciòn renal en pacientes con y sin retraso en el tratamiento .

Al analizar la funciòn renal, encontramos que el 42% (8) de los pacientes con retraso en el tratamiento por IVU, presentaron elevaciòn de la creatinina >1.2mg/dl (media 1.04mg/dl, DE 0.66), comparado con 33% (media 0.8, DE 0.32) de los pacientes sin interrupciòn del tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, no hubo diferencias estadìsticamente significativas ($p=.324$), Tabla 4. En este mismo grupo de pacientes, el 63.2% de los casos, con retraso en el tratamiento presentò elevaciòn de urea, con una media 46.9mg/dl y DE 19.6, comparado con 34.6mg/dl

y DE9.2 del grupo que no interrumpió el tratamiento. Inmunosupresor ($p=0.126$). El 45% (10/19) de los pacientes, presentaron descenso en la depuración de creatinina de 24 hrs (media 83.9ml/min, DE 37.1) en contraste solo el 28.6% de los pacientes sin retraso en el tratamiento (88.2ml/min, DE22.07). Sin embargo, aunque numéricamente existen diferencias, no fueron estadísticamente significativas ($p=0.83$).

En cuanto a la presencia de albuminuria de 24 hrs, se observó que el 100% de los pacientes con retraso en el tratamiento por IVU, tenían proteinuria mayor a .200gr (media 2.2 gr, DE 3.9gr) comparado con el grupo que tuvo continuidad en el tratamiento 89.3% (media 1.5gr, De 1.7gr), $p<0.05$ (Tabla 4).

VARIABLE	CON RETRASO EN EL TRATAMIENTO			SIN RETRASO EN EL TRATAMIENTO			P
	No.(%)	Media	Desviación estándar	No. (%)	Media	Desviación estándar	
• Creatinina sérica elevada (mg/dl)	8 (42)	1.04	0.66	2 (33)	0.8	0.32	0.32
• Urea elevada (mg/dl)	14(63)	46.9	19.6	11(39)	34.0	9.2	0.126
• Depuración de creatinina 24hrs baja (ml/min)	10(45)	83.9	37.1	8(28.8)	88.2	22.07	0.37
• Albumina Urinaria (gr)	22(100)	2.2	3.9	28(89)	1.5	1.7	0.05

Tabla 4. Evaluación de la función renal en pacientes con GMN Lúpica con IVU, con y sin retraso en el tratamiento inmunosupresor

Evaluación de la actividad renal mediante sedimento urinario y determinación de complemento y anti-DNA.

Al analizar la presencia del sedimento urinario, encontramos una frecuencia mayor de cilindriuria (media 1.95), en el grupo de pacientes con retraso en el

tratamiento comparado con el grupo que no interrumpió el tratamiento inmunosupresor (media 1.80, $p=0.056$); mientras que para hematuria las medias fueron de 1.9, DE 0.40, y 1.6 DE 0.22, para los grupos con y sin retraso en el tratamiento, respectivamente ($p<0.031$). *Tabla 5.*

La determinación de complemento demostró que en el 52%(10) de los pacientes que interrumpieron el tratamiento por IVU, tenían consumo de complemento, en sus dos fracciones, con una media para C3 de 50.4, DE 28.8, y C4 media 8.8, DE 6.7. En contraste, se observó complemento sérico normal en los pacientes sin retraso en el tratamiento (media C3 93.3, DE 11.4, y C4 16.3, DE 7.5). Pese a las diferencias numéricas evidentes, dichos valores no alcanzaron significancia estadística ($p=0.79$ y $p=0.74$ para C3 y C4, respectivamente), *tabla 5.*

VARIABLE	CON RETRASO EN EL TRATAMIENTO		SIN RETRASO EN EL TRATAMIENTO		P
	Media	Desviación Estandar	Media	Desviación Estandar	
Cilindriuria	1.95	0.57	1.80	0.39	0.056
Hematuria	1.90	0.22	1.80	0.40	0.031
Complemento					
C3	50.4	28.8	93.3	11.54	0.079
C4	8.8	6.7	16.3	7.5	0.074
Anti-DNA	45	49.4	15	7.07	0.44

Tabla 5. Análisis de sedimento urinario, anti-DNA y complemento en pacientes con IVU, con y sin retraso en el tratamiento inmunosupresor.

De igual manera, se demostró que los títulos de anticuerpos anti-DNA, eran mayores de 10 UI en el grupo con retraso en el tratamiento en el 94% (9/22), media 45UI y DE 49.9UI, comparado con 15UI y DE 7.07, en el 67% de los pacientes que no suspendieron tratamiento inmunosupresor ($p=0.44$), *tabla 5.*

RESPUESTA A TRATAMIENTO, EXACERBACIÓN NEFRÍTICA Y NEFRÓTICA EN PACIENTES CON Y SIN RETRASO EN EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

Durante un año de seguimiento, el 94% de los pacientes alcanzaron remisión parcial en los primeros tres meses de tratamiento y durante el seguimiento a un año. El 96.8% alcanzó remisión completa. Al evaluar la respuesta al tratamiento, encontramos que el 90.9% de los pacientes con retraso en el tratamiento e IVU alcanzaron remisión parcial en los primeros 3 meses y sólo el 35% alcanzó remisión completa, después de un año de seguimiento, comparado con 85% y 63%% de los pacientes sin retraso en el tratamiento (tabla 6).

RESPUESTA A TRATAMIENTO	CON RETRASO EN EL TRATAMIENTO		SIN RETRASO EN EL TRATAMIENTO	
	No (22)	(%)	No (28)	(%)
Respuesta parcial	20	90.9%	24	85%
Respuesta completa	10	35%	14	63%

Tabla 6. Respuesta a tratamiento

Al analizar la presencia de exacerbación nefrítica y nefrótica, se observó que el 81.8% (18) del total de exacerbaciones totales (27), se presentaron en los pacientes con retraso en el tratamiento de bido a IVU; de las cuales el 22% (5) fueron nefróticas, 27.2% (6) nefríticas leves, 4.5%(1) nefríticas moderadas y 27.2% (6) nefríticas severas. El número total de recaídas para el grupo de sin retraso en el tratamiento, fuè de 32% (9), predominando la exacerbación nefrótica con 25% (7), nefrítica leve y severa 3.5% (2). No se encontró significancia estadística (Tabla 7).

Ninguno de los pacientes evaluados, evolucionò a insuficiencia renal crònica terminal, después de un año de seguimiento. No se encontró asociación entre los índices de actividad, cronicidad, SLEDAI, edad, sexo, sedimento basal, ni creatinina sèrica, urea y depuración de creatinina basal como predictores de recaída o exacerbación renal.

EXACERBACIONES	<i>CON RETRASO EN EL TRATAMIENTO</i>		<i>SIN RETRASO EN EL TRATAMIENTO</i>		P
	No (22)	(%)	No (28)	(%)	
• Nefròtica	5	22%	7	25	0.32
• Nefritica					
Leve	6	27.2%	1	3.5	0.126
Moderada	1	4.5%	0	0	0.78
Severa	6	27.2%	1	1	0.37

Tabla 7. Exacerbación renal en pacientes con GMNLPD, con y sin retraso en el tratamiento

Discusión.

Lupus Eritematoso Sistémico es el prototipo de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Y la afección renal constituye una de las manifestaciones más comunes y severas. Se presenta hasta el 75% durante el curso y evolución de la enfermedad. El amplio espectro de manifestaciones renales incluye formas asintomáticas, hasta formas severas como la glomerulonefritis rápidamente progresiva. La GMNPD es una de las formas más severas y tiene el peor pronóstico, llevando al paciente a IRC terminal en 5 años. Por tal motivo, requiere un tratamiento inmunosupresor agresivo.

Por muchos años, la ciclofosfamida (CFM) intravenosa ha probado ser eficaz en el tratamiento de la nefritis lúpica severa, preservando la función renal a largo plazo. Sin embargo la terapia con CFM IV, se asocia a complicaciones como mielosupresión, cistitis hemorrágica, falla ovárica prematura y un mayor riesgo de infecciones, al que persê, son susceptibles las pacientes con LES (2 y 3). Debido a las anomalías en la citotoxicidad mediada por células T, la disminución de FNT-alfa, interferón gamma, la defectuosa quimiotaxis y fagocitosis por los macrófagos y las células polimorfonucleares. Los sitios más frecuentes de infección son piel, vía respiratoria alta y tracto urinario bajo (4).

Nuestro estudio demuestra que existe retraso significativo en el tratamiento inmunosupresor en pacientes con glomerulonefritis lúpica e infección de vías urinarias ($p=0.001$).

El papel de la IVU y su relación con el retraso en el tratamiento ha sido poco analizado, debido a que la IVU no es un evento que ponga en peligro la vida. En nuestra serie ninguno de nuestros pacientes fue hospitalizado debido a un cuadro de IVU (11).

En este estudio retrospectivo, se estudiaron 50 pacientes con LES y GMNLPD, con y sin IVU, para determinar la influencia que tiene la IVU en el retraso en el tratamiento inmunosupresor y su impacto en la función renal.

Nuestros resultados mostraron que en nuestra población, la edad, el género, y el tiempo de evolución de la enfermedad, eran similares a los reportados por Bono y Liang et al (12).

La incidencia de IVU fue del 50%, de los pacientes con tratamiento inmunosupresor; considerada esta (IVU), un evento frecuente, aunque no grave, en los pacientes en tratamiento intravenoso. Ya que ninguno de los casos requirieron hospitalización.

E. coli fue el microorganismo más frecuentemente aislado en 73%, seguido de Klebsiella 11.8%, Acinetobacter 8.8% y Cándida A. 5.9%. Petri y cols, identifica como principal microorganismo responsable de la colonización del tracto urinario a E.coli y Klebsiella en más del 50% de los casos (4,13).

Al realizar un análisis bivariado, de los factores de riesgo para desarrollo de IVU, no se encontró asociación con ninguna de las variables evaluadas (edad, sexo, tiempo de evolución de LES, SLEDAI basal y final, SLICC final, títulos de AAN, anti-DNA, aCLs, AL., complemento, IA, IC, subclase histopatológica de la OMS,

ni la terapia inmunosupresora, ya que en ambos grupos los pacientes habían recibido al menos 6 pulsos de CFM IV y PDN a dosis de 0.25mg a 1mg/kg/p, a excepción de la variable SLICC basal, ($p=0.031$). Sin embargo, en diversos estudios, Prior et al (42 del 4), reportan al tratamiento con ciclofosfamida intravenosa (26%) y dosis altas de esteroide (8%), como los factores de riesgo más importantes, para la presencia de IVU, ya que se presentó en 45 pacientes durante 14.4 meses de seguimiento. Por su parte, Noel y cols. (32 del 4), analiza los factores de riesgo para infección en 87 pacientes con LES encontrando como factores de riesgo independientes, a CFM IV. De importancia comentar las dosis altas, las cuales tuvieron mayor incidencia de eventos infecciosos incluyendo IVU, 37.5% (4). En nuestro estudio ambos grupos de tratamiento se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor con CFM IV, por lo que no fue un factor determinante significativo para la presencia de IVU.

El impacto que tuvo la IVU en nuestro grupo de pacientes estudiado, fue el retraso en el tratamiento inmunosupresor en 19 casos (76%) con IVU, comparado con el grupo sin IVU, cuyo retraso en el tratamiento solo se observó en 3 casos (12%) y debido a otras causas (leucopenia, efectos gastrointestinales e hipersensibilidad), OR 23.22 IC 95%; 5.26-105.2, $p=0.001$.

La experiencia clínica indica que una terapia intensa, agresiva y continua, es necesaria en los primeros meses de tratamiento para alcanzar un rápido control de la inflamación glomerular y minimizar el daño crónico (14). Como lo demuestra Illei y cols, en su estudio en el que los pacientes que no completaron

esquema de tratamiento con CFM IV, en pulsos mensuales, por procesos infecciosos graves, tuvieron un peor pronóstico a largo plazo. Y al comparar las características clínicas basales y demográficas, no revelaron diferencias consistentes en el patrón de factores de pronóstico adverso para ambos grupos, que pudieran influir en la respuesta a tratamiento y a la progresión del daño renal (15). Cabe señalar que en este estudio, la inconsistencia en el seguimiento y el retraso en el tratamiento, debido a pobre adherencia, embarazo y suspensión del mismo por procesos infecciosos, fueron considerados como variables de desenlace adverso en el grupo que no completó esquema de tratamiento. Estos datos enfatizan la importancia de la vigilancia estrecha, continuidad y agresividad del tratamiento para nefropatía lúpica, especialmente la CIV de la OMS (16). Sin embargo, Mock y cols. comentan que los esquemas de tratamiento prologados y a dosis altas, se asocian a una dosis acumulada de CFM elevada y a una mayor frecuencia de eventos adversos (17).

Al evaluar el impacto del retraso en el tratamiento por IVU, en la función renal, encontramos que el grupo en el que se interrumpió el tratamiento, presentó mayor elevación de la creatinina sérica, > urea, >proteinuria, > sedimento urinario y mayor deterioro de la función renal. Si bien existen factores de pronóstico adverso clínicos (edad temprana al inicio de la enfermedad, género masculino y raza negra), bioquímicos (creatinina sérica >2.4mg/dl, complemento sérico bajo, títulos altos de anti-DNA) e histopatológicos (Clase IV de la OMS, subclase C, índice de actividad >6, y de cronicidad >3), conocidos, al evaluar cada uno de ellos no se

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

encontró asociación con la evolución de la función renal ni la respuesta a tratamiento entre ambos grupos con y sin retraso en el tratamiento inmunosupresor (18). De los auto-anticuerpos que se encuentran implicados en la patogenia de la nefritis lúpica (anti-DNA, anti-histona, anti-nucleosoma y anti-C1q en conjunto con el complemento), encontramos, consumo de complemento 54% y títulos altos de anti-DNA 96% en el grupo de los pacientes con retraso en el tratamiento, comparado con el grupo control. En forma similar, Cortes y cols. Demuestran en su grupo de estudio, que el 87% presentaban anticuerpos anti-DNA a títulos altos, y 87% hipocomplementemia, los cuales mejoraron posterior a 6 y 18 meses de continuos de tratamiento con pulsos mensuales de CFM IV(19).

Por su parte, Mock y cols, al comparar un ciclo de tratamiento con CFM IV a dosis bajas vs dosis altas, después de 6 meses de tratamiento, los pacientes tuvieron una mejoría significativa en los niveles séricos de creatinina, urea, complemento y proteinuria, en el grupo de CFM IV a dosis bajas. Concluyendo en a eficacia que tienen ambas dosis para inducir remisión (19). En nuestro grupo de estudio, al analizar la respuesta al tratamiento, el 90% del grupo con retraso en el tratamiento, alcanzó remisión parcial, comparado con el 85% en el grupo control, en los primeros tres meses de tratamiento. Sin embargo, después de un año de seguimiento la remisión completa fue de 35% y 63 % , para cada grupo respectivamente. Mock y cols, reportó remisión parcial en 49% de los pacientes con CFM oral, vs 51% del grupo con CFM IV intermitente. Cuando evaluó la respuesta completa esta fue 55% para ambos grupos. Aunque la terapia con CFM

IV en pulsos constituye el tratamiento estándar para la nefritis lúpica severa, se ha reportado un desenlace desfavorable en algunos estudios no controlados. En el estudio de Gourelly y cols. se observó remisión en 85% de los pacientes con terapia combinada (MPD Y CFM IV), lo cual demuestra que no se alcanza remisión completa en ciertos pacientes a pesar de un curso prolongado con CFM IV (20). Sin embargo comentar que en las diferencias encontradas, entre los diversos estudios y el nuestro puede deberse, a la severidad que caracteriza la afección renal en el grupo hispanoamericano.

La no remisión de la nefritis lúpica, es un determinante para el desarrollo de enfermedad renal terminal. Por lo tanto se requieren esquemas de tratamiento mas efectivos especialmente para pacientes con factores de pronostico adverso (17). Cortès y cols, reportan remisión completa en el 47%, similar a la observada en nuestro estudio (35% y 63%), la cual se alcanzó después de 6 meses de tratamiento (19). Sin embargo, se comenta in menor indice de cronicidad, mayor porcentaje de normalización del complemento sérico (C3), comparado con aquellos que no alcanzaron remisión, de nuestro grupo de estudio. Así mismo observamos menos remisiones completas en el grupo que tuvo retraso en el tratamiento (35%), y complemento bajo en forma constante.

En cuanto a la recaída renal, (exacerbación nefrítica o nefrótica) después de respuesta parcial o completa, es frecuente, posterior a la suspensión del tratamiento con CFM, aun sin presentar retraso en el tratamiento. Asociada además a estímulos inflamatorios dirigidos a órgano blanco (riñón), como la IVU y

el daño acumulado , lo que indiscutiblemente conducirá a un deterioro progresivo de la función renal.

La recaída renal después del tratamiento con CFM IV en GMNLPD se ha reportado entre 10 -66% , en diversos estudios, dependiendo de la severidad de la nefritis, esquema de tratamiento. Ciruelo y cols describen un porcentaje acumulado de recaídas renales de 46% a 10 años, en pacientes con tratamiento a base de PDN y CFM oral o IV, durante 31 meses de seguimiento (21). Por su parte Boumpas y cols. encontraron que el 27% de los pacientes tratados con PDN y CFM tenían recaída renal en los primeros 5 años posterior al tratamiento (22). Moroni y cols (23) observaron que el 66% de los pacientes tratados con esteroides y citotóxicos IV, recaían después de 28 meses de seguimiento. De igual manera Ioannidis et al , describe 50 % de recaídas acumuladas a 80 meses en pacientes con GMNPD que habían remitido posterior a tratamiento con CFM IV en pulsos mensuales (24). Finalmente Illei y cols. reporta que el 45% de los pacientes que alcanzaron remisión completa o parcial posterior a tratamiento con MPD y CFM IV, presentaron recaída posterior a 117 meses de seguimiento En el presente estudio encontramos un total de 27 recaídas de las cuales el 81% (18) se observaron en el grupo con retraso en el tratamiento por IVU, mientras que el total de recaídas para el grupo control, fue de 9 casos (32%). La diferencia en el tiempo y número de recaídas encontradas en nuestro estudio puede explicarse por diversas razones: 1) el retraso en el tratamiento por IVU, ya que fue una de las variables a investigar, encontrando un riesgo significativamente mayor, para el

retraso en el tratamiento inmunosupresor en los pacientes que presentaban IVU. Así mismo se investigó intencionadamente la relación entre IVU y la no continuidad en el tratamiento. 2) Consideramos que los diversos estudios aquí comentados, se han llevado a cabo, en grupos raciales distintos, lo cual determina la severidad y la evolución de la nefropatía lúpica, siendo por mucho, de mayor severidad en nuestro grupo compuesto de población hispana. Y el tiempo de seguimiento realizado en nuestra población fue a un año, y el tamaño muestral, es menor a los grupos estudiados en otras series. Finalmente la persistencia de hipocomplementemia y títulos altos de anti-DNA en el grupo con retraso en el tratamiento, del presente estudio, traduce la severidad y el curso clínico característico, de la afección renal de nuestra población.

CONCLUSIÓN

El presente estudio sugiere que la IVU en pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa (CIV OMS) puede tener un efecto negativo, en la respuesta terapéutica; ya que se asocia a retraso en el tratamiento, incremento en la proteinuria y persistencia de títulos altos de anti-DNA e hipocomplementemia. Por lo tanto, sugerimos que la IVU a pesar de no requerir hospitalización, debe ser diagnosticada y tratada intensamente para evitar el retraso en el tratamiento que interfiera con la evolución y pronóstico de la función renal en pacientes con nefropatía lúpica severa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

1. Le Thi, Drenkard C; et al. Renal involvement in Systemic Lupus Erythematosus: a study of 180 patients from a Single Center. *Medicine* 1999;78:148-166
2. Hachmi D, Baldwin D. et al. Relapses of lupus nephritis : Incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003;12:692-96
3. Hernández F; Austis P; et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and metilprednisolone. *Lupus* 2003;12:287-96.
4. Inso D; Lowenstein J et al; Infectious complications in SLE after immunosupresive therapies. *Curr Opin Rheumatology* 2003;15:528-34.
5. Hidalgo TC, Jimenez A, Tallada M, et al. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheumatic Dis.* 2004;63:431-7.
6. Graham JC, Gallowey A. ACP Best Practice no 167: The laboratory diagnosis of urinary tract infection. *J Clin Pathol.* 2001;54:911-19.
7. Krieger J. Urinary tract infections : what's new?. *J Urology* 2002;168:2351-2358.
8. Gordon D, Groutz A. Evaluation of female lower urinary tract symptoms :overview and update. *Curr Opin Obstetrics Gynecol* 2001;13:521-27
9. Mavgrani G; Weening J; Vívete D; et al . Lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2004;62:795-98

10. Mok C; Tze C; Chan K, et al. Predictors and Outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus Glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2559-68.
11. Stam T.M et al. Management of urinary tract infections in adults. *NEJMed* 1993;329: 1328-1333.
12. Liang L, Yang X, Zhan Z, et al. Clinical Predictors of recovery and complications in the management of recent-onset renal failure in Lupus Nephritis : a Chinese experience. *J Rheumatol* 2004;31:701-6
13. Petri M, Genovese M, et al. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1992;19:1559-1565.
14. Naca et al . Infection in Lupus. *Lupus* 2001; 10(71):505-510.
15. Illei G, Austin H, Crane M et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis.
16. Illei G, Crane M. et al Cyclophosphamide for severe Lupus Nephritis: Where are we now?. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3748-50
17. Mok C, Wong R, Lai K. Treatment of severe proliferative lupus nephritis : the current state. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:799-804.
18. Golbus D, Decker et al. Lupus Nephritis Classification, Prognosis, Immunopathogenesis and Treatment . *Rheumatic Dis Clin N Amer* 1994; 20:213-237.

19. Cortes J, Ordi J, Labrador M, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003; 12:287-96
20. Gourley MF, Austin HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination in patients with lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-57.
21. Ciruelo E, De La Cruz J, López I, et al. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996; 39:2028-34.
22. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992;340:741-45.
23. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, et al. Nephritic flares are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996;50:2047-53.
24. Ioannidis JP, Bokika KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000;57:258-64.