



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**“MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS, HEMATOLOGICAS,  
Serositis e infecciones en nefropatía lúpica  
terminal”**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

**DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ**

ASESOR

**DR. RAÚL ARIZA ANDRACA**

COASESORA

**DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**

MEXICO, D.F.

ENERO 2006



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.

**DEDICATORIAS:**

**A la memoria de un hombre admirable, que vive en mí,  
RICARDO ORTA VIEYRA.**

**A mi esposo DENIEL MONTES CORTES,  
Y a mi bebe IAN DENNIS MONTES CRUZ,  
por la ilusión, esperanza, felicidad y motivación que le dan a mi vida.**

**A la DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA y al DR. RAUL ARIZA  
ANDRACA  
por sus invaluable enseñanzas y su confianza en mí.**

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. C. Raúl Ariza Andraca  
Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna y  
Asesor de Tesis

Coasesora  
Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez  
Alumna de Especialidad en Medicina Interna

Número Definitivo de Aceptación del Protocolo  
**97-690-0075**

## INDICE

Resumen en español.....	4
Resumen en Inglés .....	5
Introducción-Antecedentes	
Lupus Eritematoso Sistémico.....	6
Sistema Nervioso Central.....	8
Serositis.....	10
Infecciones en Lupus Eritematoso Sistémico.....	12
Nefropatía lúpica .....	12
Daño Crónico en Lupus Eritematoso Sistémico.....	12
Insuficiencia Renal Crónica .....	14
Hipótesis.....	16
Objetivo.....	18
Pacientes y Métodos.....	20
Resultados.....	24
Conclusiones.....	28
Discusión.....	29
Bibliografía.....	31
Apéndice 1.....	35

**MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS, HEMATOLOGICAS, SEROSITIS E INFECCIONES EN NEFROPATIA LUPICA TERMINAL.**

**Objetivo:** Analizar la frecuencia de presentación de alteraciones neurológicas, hematológicas, serositis y de infecciones en nefropatía lúpica terminal, comparativamente con glomerulopatía primaria terminal y nefropatía lúpica sin insuficiencia renal crónica (IRC).

**Material y Métodos:** Se analizó expedientes obtenidos al azar del registro de consulta de Medicina interna y Nefrología del HECM de 5 años atrás, con notas mensuales o bimensuales durante por lo menos 3 años consecutivos, apareados por edad y sexo en tres grupos: 1) nefropatía lúpica sin IRC (control), 2) glomerulopatía primaria con IRC y 3) LES con IRC. Se recabó toda la información a analizar en formatos preestablecidos. El análisis estadístico, se realizó con la prueba de chi cuadrada y Kruskal-Wallis.

**Resultados:** Analizamos los expedientes de 70 pacientes, 32 con nefropatía lúpica no terminal, 9 con nefropatía lúpica terminal y 29 con nefropatía primaria terminal. Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) por LES presentaron con mayor frecuencia trombocitopenia 5 (56%), comparado con 8 (16%) y 5 (27%) en glomerulopatía primaria y LES respectivamente ( $p<0.05$ ) y alteraciones visuales ( $p<0.01$ ).

Las infecciones predominaron en el grupo IRC-LES por Herpes Zoster ( $p<0.01$ ) y Tuberculosis ( $p<0.01$ ). Las infecciones urinarias fue igualmente más frecuente en los dos grupos de pacientes con LES (66% y 68% con y sin insuficiencia renal crónica respectivamente  $p<0.01$ ). La peritonitis fue más frecuente 19 (65%) en los pacientes con glomerulopatía primaria que en los pacientes con IRC por LES 4 (44%), aunque también se presentó un caso (3%) en el grupo de LES ( $p<0.01$ ).

**Conclusiones:** La actividad lúpica hematológica y neurológica parece persistir en nefropatía lúpica terminal. Las infecciones como peritonitis, infección urinaria, herpes zoster y tuberculosis son mas frecuentes en IRC de origen lúpica comparada con la de origen primaria y LES sin IRC.

**Palabras Clave:** -Lupus eritematoso sistémico, -Insuficiencia renal crónica, -Infecciones, -nefropatía lúpica.

## SUMMARY

### **Neurological, haematological, serosity and infections frequency at the end-stage renal lupus disease.**

**Purpose:** To analyze frequency on neurological, haematological and serosity characteristics, as well as the infection frequency at the end-stage lupus nephropathy and to compare it to the end-stage primary nephropathy and lupus nephropathy without end-stage renal disease (ESRD).

**Material and methods:** Files obtained at random behind of consultation registration of Internal Medicine and Nephrology HECM La Raza and 5 years before was analyzed, with monthly or bimonthly notes during at least 3 serial years, matched up by age and sex in three groups: 1) lupus nephropathy without ESRD (control), 2) primary glomerulopathy with ESRD and 3) SLE with ESRD. We took all the information to analyze in pre-established formats. Statistical analysis was fulfilled with chi and Kruskal-Wallis test.

**Results:** We analyze 70 patients file, 32 with lupus non terminal nephropathy, 9 with lupus terminal nephropathy and 29 with primary terminal nephropathy. Patients with ESRD secondary to SLE had more frequently thrombocytopenia 5 (56%), compared with 8 (16%) and 5 (27%) in primary glomerulopathy and SLE respectively ( $p < 0.05$ ) and visual alterations ( $p < 0.01$ ).

Infections prevailed in ESRD-SLE group for Herpes Zoster ( $p < 0.01$ ) and Tuberculosis ( $p < 0.01$ ). The urinary infections were equally more frequent in both two groups of patient with SLE (66% and 68% with and without ESRD respectively  $p < 0.01$ ). Peritonitis was more frequent 19 (65%) in primary glomerulopathy patients that in ESRD for SLE patients 4 (44%), although SLE group also presents a case (3%) ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** We conclude that haematological and neurological lupus activity seems to persist in terminal lupus nephropathy. The infections like peritonitis, urinary infection, herpes zoster and tuberculosis are more frequent in lupus ESRD compared with primary origin and SLE without ESRD.

**Mesh:** -Systemic Erythematosus Lupus, -End Renal Stage Disease, -Infections, -Lupus nephropathy.

## INTRODUCCION-ANTECEDENTES

### LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. GENERALIDADES

La enfermedad llamada Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad por lo general de gente joven, crónica, que afecta predominantemente en mujeres (10:1 radio mujeres a hombres), es el prototipo de enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos hacia los componentes del núcleo de las células, virtualmente de cualquier órgano, en asociación con una serie de manifestaciones clínicas y cuya etiología exacta es desconocida. Los hallazgos patológicos primarios en pacientes con LES son inflamación, vasculitis, depósito de complejos inmunes y vasculopatía. LES muestra una fuerte agregación familiar, con muy alta frecuencia en familiares de primer grado; sin embargo en familias extendidas este puede coexistir con otras enfermedades autoinmunes órgano específico, tales como anemia hemolítica, púrpura trombocitopenica autoinmune y tiroiditis. Se ha sugerido que los factores genéticos predisponentes como la incrementada expresión genética PD-1 e interferón descubierta recientemente tienen un papel importante. Sin embargo la mayoría de los casos son esporádicos sin factores genéticos, además de múltiples factores ambientales como infecciones, drogas, estrés, exposiciones, etc. También son responsables.<sup>1</sup> Las principales manifestaciones clínicas incluyen artritis no deformante, serositis, fotosensibilidad, y alteraciones de la función renal, hematológica y del sistema nervioso central. Las últimas tres pueden comprometer la función o la vida por su gravedad. Las anormalidades de exámenes de laboratorio en lupus son comúnmente elevados títulos de anticuerpos antinucleares, anti DNA de doble cadena, anti-ribonucleoproteínas, antígeno Smith, Ro/SS-A y La/SS-B/Ha.<sup>2</sup> La sobrevida promedio en países desarrollados a 5 años es del 90 a 95%, a los 10 años 70 a 85%, a los 15 años el 76% y a los 20 años el 68%, el peor pronóstico está asociado al daño renal. La causa más frecuente de muerte es debida a infecciones, un tercio de las muertes es por actividad lúpica y la muerte por daño cardiovascular agudo y crónico se da habitualmente en pacientes que sobreviven más de 5 años. Con el tiempo no solo importa tratar el daño agudo sino también a la acumulación de daño crónico a los órganos afectados los cuales influyen en la calidad de vida y su reducida capacidad funcional.<sup>3</sup>



La enfermedad lúpica es una enfermedad multisistémica con un curso y pronóstico variable en el tiempo, por lo que en 1992 se validó un instrumento que se estaba desarrollando desde 1985 con el fin de valorar la actividad de LES útil para ser usado por observadores experimentados y no experimentados y además mostró ser sensibles a cambios de la actividad a través del tiempo. (tabla 1)<sup>4</sup>

Tabla 1. <b>SLEDAI</b> (Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico) Criterio	<b>Puntaje</b>
<b>SNC</b> 1. CONVULSIONES 2. ALTERACIONES EN PARES CRANEALES 3. CEFALEA LUPICA 4. ALTERACIONES VISUALES 5. PSICOSIS 6. ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL SINDROME MENTAL ORGANICO	<b>8 PUNTOS C/U</b>
<b>RENALES</b> 7. CILINDRURIA 8. HEMATURIA 9. PROTEINURIA 10. PIURIA	<b>4 PUNTOS C/U</b>
<b>DERMATOLOGICOS</b> 11. ULCERAS ORALES 12. ALOPECIA 13. RASH O ERITEMA <b>SEROSOS</b> 14. PERICARDITIS 15. PLEURESIA	<b>2 PUNTOS C/U</b>  <b>2 PUNTOS C/U</b>
<b>INMUNOLOGICOS</b> 16. ANA 17. ANTI DNA 18. BAJO C3 O C4	<b>2 PUNTOS C/U</b>
<b>MUSCULOESQUELETICOS</b> 19. MIOSITIS 20. ARTRITIS	<b>4 PUNTOS C/U</b>
<b>HEMATOLOGICOS</b> 21. LEUCOPENIA 22. TROMBOCITOPENIA	<b>1 PUNTOS C/U</b>
<b>CONSTITUCIONALES</b> 23. FIEBRE	<b>1 PTO</b>
24. <b>VASCULITIS</b>	<b>8 PUNTOS</b>

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La afección de SNC por lupus se define por la presencia de anomalías anatómicas y/o funcionales: psicológicas, psiquiátricas y neurológicas, dadas por autoanticuerpos (antineuronal, antiribosomal, P, antineurofilamento, antifosfolípido) y otras sustancias anormales relacionadas a lupus encontradas en el suero y el líquido cefalorraquídeo y no solamente explicadas por factores secundarios como infecciones, medicamentos, o hipofunción / hiperfunción de órganos internos. El daño puede identificarse como: Isquemia, hemorragia, daño a la materia blanca, disfunción neuronal, o deficiente respuesta psicológica. Los factores que contribuyen a las lesiones isquémicas en pacientes con LES son: anticuerpos antifosfolípidos, aterosclerosis, vasculopatía de pequeños vasos, embolia, disección, espasmo vascular, trombosis arterial y venosa. La aterosclerosis prematura en LES está asociada a procesos inflamatorios crónicos, factores inmunológicos incluyendo anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), dislipoproteinemias, enfermedad renal, tratamiento con corticosteroides y factores de riesgo similares a los de la población general. Cuando se encuentran lesiones en la materia blanca, éstas se manifiestan de diferentes formas:

1. Pequeñas lesiones puntiformes en la RMN en la materia blanca periventricular y subcortical. Histológicamente: pequeños infartos con pérdida de axones y mielina y con gliosis.
2. Placas de desmielinización en cerebro y tallo cerebral.
3. Lesión del nervio óptico y lesiones de la medula espinal extendido sobre dos o más cuerpos vertebrales, así como en el síndrome de Devic's. Histológicamente: degeneración vacuolar de la mielina, pérdida axonal y necrosis de la materia blanca.
4. Lesiones extensas de la materia blanca (leucoencefalopatía), reversible en al menos algunos casos debido a edema o pequeñas lesiones confluentes.<sup>5</sup>

Mecanismos patógenos de los síndromes neurológicos inducidos por LES <sup>6</sup>

Síndrome	Mecanismo
Meningitis aséptica	Vasculitis
Enfermedad Cerebrovascular	Infarto isquémico: SAAF, aterosclerosis, trombosis arterial, venosa, embolia, vasculitis
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto cerebral</li> </ul>	Hemorragia intracerebral o subaracnoidea. Debido a cambios en la pared de los vasos (ejemplo: aneurisma, trombocitopenia, etc)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isquemia cerebral transitoria</li> </ul>	Embolo desde placas ateroscleróticas y vegetaciones cardiacas o mecanismos hemodinámicas.
Mielopatía y neuropatía óptica	Necrosis de la materia blanca.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Devic's</li> <li>• Mielopatía aislada</li> </ul>	Vacuolización de la mielina o necrosis de la materia blanca, hematoma subdural o epidural.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropatía óptica aislada</li> </ul>	Vacuolización de la mielina o mecanismos desconocidos.
Síndrome tumor cerebro	Hipertensión intracraneal idiopática, trombosis de seno cerebral, hematoma epidural o subdural.
Movimientos anormales	Daño vascular o anticuerpos Anti-neuronales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corea</li> <li>• Parkinsonismo</li> <li>• Ataxia cerebelar crónica</li> </ul>	Desconocido Anticuerpos antineuronales
Convulsiones epilépticas	Desconocido. Disfunción del lóbulo temporal.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisis convulsivas generalizadas</li> <li>• Crisis parciales o complejas</li> <li>• Crisis parciales secundariamente generalizadas</li> <li>• Convulsiones reflejas</li> </ul>	Desconocido Desconocido Desconocido
Delirium (Encefalopatía)	Leucoencefalopatía debido a enfermedad de los pequeños vasos, edema debido a obstrucción del flujo venoso, SIADH que causa edema cerebral; lesiones de la materia blanca (perivenoso); vasculitis.
Disfunción cognitiva	Angiopatía de pequeños vasos y anticuerpos antineuronales.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desorden cognitivo fluctuante</li> <li>• Demencia</li> </ul>	Infartos cerebrales múltiples o leucoencefalopatía.
Psicosis	Anticuerpos anti P Ribosomal y anticuerpos antineuronales.
Desordenes de ansiedad	Dificultad coping, vulnerabilidad hereditaria.
Depresión	

## SEROSITIS

### ARTRITIS LUPICA

La presencia de artralgia sin artritis es el dato articular mas frecuente en LES, sin embargo un 5% presenta artritis erosiva que recuerda artritis reumatoide aunque con menor erosión y mayor laxitud ligamentaria, además de que parece estar inversamente correlacionada con afección renal. Artritis deformante no erosiva se ha asociado a síndrome sicca y menor eritema facial y fotosensibilidad.<sup>7</sup> la artritis erosiva en LES es mas frecuente en quienes tienen anti-RA33 (anticuerpos a proteína central de A2 hnRNP) y factor reumatoide.<sup>8</sup> Artritis reumatoide habitualmente causa erosiones en un periodo de 3 años, pero cuando se tiene duda de la enfermedad que esta causando artritis erosiva, se puede evaluar la presencia de anticuerpos anti péptido citrulinado (anti-CCP) el cual es altamente específico para artritis reumatoide.<sup>9</sup>

### PLEURITIS

La afección torácica de LES mas frecuente es pleuritis, la cual ocurre en 17 a 60% de los pacientes alguna vez durante el curso de la enfermedad y puede encontrarse en mas del 90% de los casos de necropsia. Dolor pleurítico esta presente en 45-60% de los pacientes y puede ocurrir con o sin derrame pleural. El derrame pleural suele ser bilateral, pero puede ser unilateral. El análisis del líquido revela que se trata de un exudado mayor glucosa y menores niveles de lactato deshidrogenada que los encontrados en artritis reumatoide. En cuanto al análisis inmunológico del líquido de derrame puede encontrarse ANA, anticuerpos anti DNA y células LE. La biopsia pleural no aporta datos específicos, pero cuando se ha estudiado para excluir otras patologías, se encuentra infiltrado celular de células plasmáticas y linfocíticas, fibrosis y pleuritis fibrinosa. En la toracoscopia se aprecian nódulos sobre la pleura visceral que corresponden a depósitos de inmunoglobulinas al examen microscópico. La afección del parénquima pulmonar incluye neumonitis lúpica disfunción diafragmática, nódulos pulmonares cavitados, hipertensión pulmonar, vasculitis pulmonar, embolismo pulmonar (en presencia de SAAF), hemorragia alveolar, neumonitis crónica intersticial, bronquiolitis obliterante (con y sin neumonía organizada), infecciones por microorganismos oportunistas, toxicidad por drogas utilizadas en la terapia inmunosupresora. El tratamiento para el paciente con pleuritis dependerá de la severidad de los síntomas, de tal manera que cuando es pequeño puede o requerir tratamiento o solo de

antiinflamatorios no esteroideos, pero cuando la enfermedad es mas severa se puede dar esteroides o si ya los reciben se puede incrementar la dosis, el tratamiento a largo plazo requiere de antimalaricos como cloroquina e hidroxicloroquina, el drenaje invasivo raramente es requerido.<sup>2</sup>

#### PERICARDITIS

La principal complicación cardiovascular en LES es el involucro pericardico. El cuadro clínico varía desde derrame pericardico subclínico y pericarditis clásica aguda hasta tamponade. Los estudios inmunológicos del líquido pericardico se han limitado a determinación de autoanticuerpos, complemento y complejos inmunes,<sup>10</sup> aunque también puede ser de causa infecciosa cuando se esta utilizando tratamiento inmunosupresor.<sup>11</sup>

#### MANIFESTACIONES HEMATOLOGICAS EN LUPUS

Las principales manifestaciones hematológicas en LES son anemia y trombocitopenia. La anemia hemolítica autoinmune definida como Hb < 8.0 g/dl, prueba de Coombs positiva, incremento en la producción de reticulocitos y caída de la Hb >3 g/dl, comparado con una lectura previa, se presenta en aproximadamente 5 a 10% de los pacientes, la trombocitopenia <150,000 /l causada por destrucción inmune se presenta en 20 a 40%, pero los casos severos < 50,000/l en solo 5%. Tanto la anemia hemolítica como la trombocitopenia se asocian de manera significativa con daño renal por LES y la presencia de anticuerpos anticardiolipina. Los casos más severos se asocian a actividad en SNC, renal y ataque al estado general.<sup>12</sup>

#### INFECCIONES EN LUPUS

Las complicaciones infecciosas es la causa de muerte mas frecuente en los pacientes con LES y ocurre en 14 a 45% de ellos durante la evolución de su enfermedad. En las defensas del huésped, se han descrito defectos en: la función de los macrófagos del alveolo, actividad quimioatráctica y fagocítica de los neutrófilos, número y función de las células T, reacción retardada por hipersensibilidad, células dendríticas y la función celular de las células asesinas naturales (NK), a pesar de ello, el riesgo de infección solo parece incrementarse si esta asociado a tratamiento inmunosupresor. Pocos estudios han evaluado los factores de riesgo y pronóstico en infecciones asociadas a LES, pero el análisis sobre una cohorte de 87 pacientes seguidos durante 9.4 años

promedio, detecto que el 40% de ellos sufrió al menos un cuadro de infección, el 82% de los cuadros fueron ocasionados por bacterias, el 28% fueron neumonías y de ellas el 81% fue adquirida en la comunidad. El análisis univariado reveló como factores de riesgo para infección: actividad lúpica, glomerulonefritis, administración intravenosa de corticoesteroides, pulsos de ciclofosfamida y plasmaféresis. El análisis multivariado detectó como factores independientes de riesgo para infección al tratamiento por vía intravenosa con corticoesteroides y/o inmunosupresores.<sup>13</sup>

### NEFROPATIA LUPICA

Del total de pacientes con nefropatía lúpica, entre 5% y 26% progresarán a insuficiencia renal crónica (IRC) y requerirán de diálisis, hemodiálisis o trasplante renal, y esta causa ocupará finalmente el 1.4% del total de pacientes con IRC. Dentro de las causas de insuficiencia renal se encuentra la nefropatía lúpica, la cual tiene 6 formas de presentación, la más agresiva de ellas es la tipo IV de la OMS, la cual progresa a insuficiencia renal crónica (riesgo relativo 4.9) y muerte (riesgo relativo 6.7) si no es tratada tempranamente con inmunosupresores.<sup>13</sup> La nefropatía tipo IV WHO es la más severa y también la más frecuente (60 a 70%) en LES, aunque su pronóstico se ve claramente afectado por el grado de cronicidad histológica, la presencia de hipertensión arterial o falla renal al momento del diagnóstico.<sup>15</sup>

Existen estudios que soportan la tendencia a la disminución de la actividad lúpica tanto clínica como serológica cuando el paciente llega al IRC, y la explicación se basa solo en teorías que no han podido corroborarse, entre ellas se ha propuesto depresión por uremia, remoción de factores lúpicos mediante la diálisis, disminución de mediadores producidos renalmente, etc. Así mismo la causa de muerte ha sido referida más por infecciones que por actividad lúpica, sin embargo existen datos clínicos que complican a la IRC y también son datos de actividad en pacientes con LES por lo que pensamos que podrían dar lugar a confusión y no ser real la inactividad del lupus en la IRC.<sup>16,17,18</sup>

## DAÑO CRONICO POR LES

Dado que LES es una enfermedad que varía en la afección a órganos y su gravedad a través del tiempo, dejando secuelas y daños irreversibles, ha sido necesario evaluar tanto la actividad de la enfermedad como el daño acumulado desde el diagnóstico. Es importante por tanto enfocar el tratamiento para reducir la actividad de la enfermedad pero también para reducir los cambios por la acumulación de daño crónico. En la tabla 2, se muestra los órganos a evaluar para el daño acumulado crónico, un dato importante para diferenciar entre inflamación activa y daño es el tiempo de al menos 6 meses.<sup>19</sup>

<b>Tabla 2. INDICE DE DAÑO EN LES S(LICC/ACR)</b>													
Daño que ocurre desde el diagnóstico, detectable por valoración clínica y presente por al menos 6 meses. Recurrencia de un episodio requiere el paso de por lo menos 6 meses desde el evento previo. La misma lesión no puede ser evaluada 2 veces.													
Órganos y Sistemas	Puntaje												
<b>Ocular</b> (cualquier ojo por valoración clínica) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Catarata en cualquier momento</li> <li>• Cambios retinianos o atrofia óptica</li> </ul>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> </table>	0	1	0	1								
0	1												
0	1												
<b>Neuropsiquiátrico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones cognitivas (déficit de memoria, dificultad para Cálculo, pobre concentración, dificultad para el habla o el Lenguaje escrito, alteración en el nivel de actividad)</li> <li>• O Psicosis mayor</li> <li>• Convulsiones que requieren terapia por 6 meses</li> <li>• Accidente vascular cerebral en cualquier momento (2 punto Si&gt;1)</li> <li>• Neuropatía craneal o periférica (excluyendo la óptica)</li> <li>• Mielitis transversa</li> </ul>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1 2</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> </table>	0	1	0	1	0	1 2	0	1	0	1	0	1
0	1												
0	1												
0	1 2												
0	1												
0	1												
0	1												
<b>Renal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Índice de filtración glomerular &lt;50% calculada o estimada</li> <li>• Proteinuria &gt; 3.5 g en 24 h</li> <li>• Insuficiencia renal crónica (independiente de diálisis o trasplante)</li> </ul>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> </table>	0	1	0	1	0	1						
0	1												
0	1												
0	1												
<b>Pulmonar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión pulmonar (ventrículo derecho prominente o reforzamiento foco pulmonar)</li> <li>• Fibrosis pulmonar (física y radiológicamente)</li> <li>• Restricción pulmonar (Rx)</li> <li>• Fibrosis pleural (Rx)</li> <li>• Infarto pulmonar (Rx) o resección no por malignidad</li> </ul>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> </table>	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1		
0	1												
0	1												
0	1												
0	1												
0	1												
<b>Cardiovascular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angina o derivación de arteria coronaria</li> </ul>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">0</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">1</td> </tr> </table>	0	1										
0	1												

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto agudo de miocardio en cualquier momento (2 puntos si es &gt;1)</li> <li>• Cardiomiopatía (disfunción ventricular)</li> <li>• Enfermedad vascular (Soplo diastólico o soplo sistólico &gt;3/6)</li> <li>• Pericarditis por 6 meses o pericardiectomia</li> </ul>	0	1	2
<b>Vascular periférico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Claudicación por 6 meses</li> <li>• Perdida de tejidos menores (pulpejos)</li> <li>• Significativa pérdida de tejidos en cualquier momento (ej. perdida de dedos o extremidades, resecciones) (2 puntos si &gt;1)</li> <li>• Trombosis venosa con edema, ulceración o éxtasis venosa</li> </ul>	0	1	2
<b>Gastrointestinal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarto o resección intestinal (bajo del duodeno), bazo, hígado, vesícula biliar en cualquier momento (2 puntos si &gt;1)</li> <li>• Insuficiencia mesentérica</li> <li>• Peritonitis crónica</li> <li>• Cirugía del tracto gastrointestinal alto en cualquier momento</li> <li>• Insuficiencia pancreática que requiere reemplazo enzimático o con pseudoquistes</li> </ul>	0	1	2
<b>Musculoesquelético</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia o debilidad</li> <li>• Artritis deformante o erosiva (incluyendo deformidades reductibles, excluyendo necrosis avascular)</li> <li>• Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluyendo necrosis avascular)</li> <li>• Necrosis avascular (2 puntos si &gt;1)ç</li> <li>• Osteomielitis</li> <li>• Ruptura de tendones</li> </ul>	0	1	2
<b>Piel</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecia</li> <li>• Cicatrices extensas o panículo en áreas diferentes del cuero cabelludo y pulpejos</li> <li>• Ulceras de piel (excluyendo trombosis) por mas de 6 meses</li> </ul>	0	1	1
<b>Falla gonadal prematura</b>	0	1	
<b>Diabetes (sin importar el tratamiento)</b>	0	1	
<b>Malignidad (excluyendo displasia)</b>	0	1	2

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA



Antes de 1960 la enfermedad renal en estadio final fue uniformemente fatal, sin embargo el uso de la diálisis y la hemodiálisis lo han modificado. Este y subsecuentes eventos como el

transplante renal han prolongado la vida. La incidencia anual en 1994 era de 180 casos por millón y continúa incrementando 7.8% anualmente. Aproximadamente en 55% son personas con insuficiencia renal crónica tienen entre 20 y 60 años, siendo la hipertensión y la diabetes el 63% del total de los casos.<sup>20</sup> A pesar de la mejoría de la tecnología en diálisis la mortalidad permanece muy alta. Por ejemplo una persona de 49 años con esta patología tiene un pronóstico de vida de 7 años y una disminución importante en su calidad de vida, así como una media de 15 días de hospitalización por año. Algunas condiciones relacionadas están presentes aun antes de empezar la diálisis, como la anemia, hipertensión, malnutrición, osteodistrofia renal, anomalías en los lípidos y acidosis metabólica. En adición el tabaquismo y pobre control glucémico influirán en la morbilidad y mortalidad.<sup>21,22</sup>

La hipertensión es el factor de riesgo más alto para desarrollar enfermedad arterial coronaria, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica y enfermedad vascular cerebral. El hematocrito ideal no ha podido ser determinado, sin embargo se ha recomendado mantenerlo arriba del 30%. Cuando exista desnutrición una adecuada ingesta calórica y entrada de proteínas de 1 a 1.2 r. por kilo pueden ser administrados para reponer la pérdida catabólica por efecto del estrés. Las anomalías en los lípidos consisten en hipertrigliceridemia, reducidos niveles de colesterol en lipoproteínas de alta densidad y elevación de lipoproteínas "a", por otra parte existen evidencias de que las drogas usadas para corregirlo tienen efectos adversos serios.<sup>23,24,25</sup>

Los eventos cardiovasculares ocurren en 50% de las causas de mortalidad en pacientes con diálisis. El 70% de estos pacientes tienen ecocardiogramas anormales. Los pacientes normotensos y no fumadores han llegado a sobrevivir 20 años con diálisis.

En cuanto a la nutrición, la albúmina sérica mayor de 3.5 g/dl se ha asociado con disminución de la mortalidad, mientras se ha observado incrementos dramáticos de la mortalidad con valores más bajos de este. Los niveles altos de colesterol indican un incremento de riesgo de morbilidad y mortalidad pero valores menores de 100 mg/dl son también asociados a incremento de la mortalidad.<sup>26</sup>

Los predictores de supervivencia en insuficiencia renal crónica ya se han estudiado con anterioridad en los adultos y se encontró lo siguiente.<sup>27</sup>

**Característica**

**Valor de p**

Edad	<0.001
Diagnóstico renal	
• Glomerulonefritis	0.02
• Pionefrosis	0.001
Uremia	
• Numero de signos físicos de uremia	0.002
• Neuropatía motora	0.003
• Pericarditis	0.01
Comorbilidad	
Diabetes mellitus	
• Diabetes mellitus	0.004
• Duración de la diabetes	0.001
• Hipoglucemiantes orales	0.001
• Diabetes del anciano	< 0.001
Insuficiencia cardiaca congestiva	
• Cardiomegalia	< 0.001
• Edema pulmonar	< 0.001
• Ingurgitación yugular	< 0.001
• Disnea paroxística nocturna	0.001
Aterosclerosis	
• Infarto de miocardio	0.03
• Angina de pecho	0.006
• Claudicación intermitente	< 0.001
• Pulsos pedios ausentes	0.01
• Ausencia e pulso carotideo	0.009
Misceláneos	
• Duración de la hipertensión	< 0.001
• Retinopatía hipertensiva	0.04
• Neumonía recurrente	0.005
• Depresión severa	0.008

De este análisis surgieron tres variables principales: edad (por cada 10 años), diabetes mellitus (cada 10 años desde el diagnóstico) e insuficiencia cardiaca izquierda, que incrementaron el riesgo de muerte en 2.2, 2.2 y 2.0 respectivamente.

#### INFECCIONES EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA:

La infección permanece siendo la principal causa de muerte en 15 a 30% de todos los pacientes que se dializan. Aproximadamente en 60% de las infecciones bactermicas son por gram-

positivos, especialmente estafilococos aureus. Aproximadamente 50 a 60% de los pacientes que se dializan son portadores de este organismo (comparado con 10 a 30% de la población general) y es aun mayor de los que tienen etiología diabética. La uremia por si misma causa daño en la

inmunidad mediada por células que no es totalmente corregida por la diálisis. Los pacientes urémicos tienen una respuesta inmune paradójica llamada “inmunodeficiencia urémica” similar a la de enfermedades autoinmunes y responsable de su alta mortalidad y morbilidad. La respuesta inmune normal es deficiente

y muy reactiva contra artefactos extracorpóreos.<sup>28,,29,30</sup> Esto se debe a que padecen un estado inflamatorio crónico que depende de 2 factores: primero un déficit de células T con afección de las funciones granulocítica y monolítica, y disminución de la transformación blástica y la actividad bactericida y fagocítica migratoria; y segundo hay un estado de activación inflamatoria intermitente por sobreestimulación de células proinflamatorias. Entre los factores causales de esta actividad inflamatoria están diálisis per se, las infecciones subclínicas persistentes, comorbilidades y anemia. Este cuadro de inmunodeficiencia adquirida hace a los pacientes con IRCT susceptibles a infecciones virales, micóticas y bacterianas, debidas en la mayoría de los casos a la reactivación de una infección latente y en otros a hemoderivados transfundidos, o adquiridas por medio de una infección primaria o de una reinfección. Estas pueden ser subclínicas, es decir sin manifestaciones clínicas de infección.<sup>31,32,33</sup> De las infecciones bacterianas están documentadas neumonía neumocócica,<sup>34</sup> y peritonitis.<sup>35</sup>

La peritonitis es la causa más frecuente de infección por diálisis peritoneal, y la peritonitis recurrente es un problema continuo de muchos pacientes, la cual se ve frecuentemente precedida por infección del túnel del catéter.<sup>36</sup> Hay asociación entre desnutrición, inflamación y la presencia de peritonitis, favorecida por inmunosupresión peritoneal causada por altas concentraciones de lactato y de glucosa y productos de degradación de la glucosa en los líquidos de diálisis.<sup>37</sup> De las patologías causadas por hongos también están las peritonitis 3-15% principalmente por Cándida 75%, aparentemente suceden a las bacterianas, probablemente por inmunosupresión secundaria a éstas.

## **HIPOTESIS:**

**H1.** La diferencia en la frecuencia de presentación de alteraciones neurológicas, hematológicas y de serositis es de 30% más frecuente en nefropatía terminal lúpica al compararla con la de origen primaria y lupus sin insuficiencia renal.

**Ho.** No hay diferencias en la frecuencia de presentación de alteraciones neurológicas, hematológicas y de serositis en nefropatía terminal lúpica al compararla con la de origen primaria y lupus sin insuficiencia renal.

**H1.** La diferencia en la frecuencia de presentación de procesos infecciosos es 30% más frecuentes en nefropatía terminal lúpica al compararla con la de origen primaria y lupus sin insuficiencia renal.

**Ho.** No hay diferencias en la frecuencia de presentación de procesos infecciosos en nefropatía terminal lúpica al compararla con la de origen primaria y lupus sin insuficiencia renal.

### **OBJETIVO DEL ESTUDIO:**

1. Evaluar las diferencias en la frecuencia de presentación de alteraciones neurológicas, hematológicas y de serositis en nefropatía lúpica terminal y compararla con la de origen primaria y lupus sin insuficiencia renal.
2. Evaluar las diferencias en la frecuencia de procesos infecciosos en nefropatía lúpica terminal y compararla con la de origen primaria y lupus sin insuficiencia renal.

## **PACIENTES Y METODOS:**

El estudio se revisó expedientes de los servicios de Medicina interna, Reumatología y Nefrología del HECM “La Raza”, IMSS, de todos los pacientes que cumplieron con los requisitos de inclusión apareando los datos al inicio del seguimiento.

1. **Selección de pacientes:** Se captaron pacientes desde el archivo conocidos desde 5 años atrás del HECM Raza y de acuerdo a los criterios de inclusión, se integraron consecutivamente al grupo de casos con diagnóstico de nefropatía lúpica o al grupo control a los pacientes con IRC por glomerulopatía primaria o por lupus.

2. **Se llenaron las hojas de captación de información**

3. El **seguimiento** de estas pacientes, se evaluó mensualmente durante los últimos 3 años.

4. **El análisis estadístico**, el cual consistió en una prueba de chi cuadrada.

#### GRUPO DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico Insuficiencia Renal Crónica que requieren manejo con diálisis peritoneal intermitente de las siguientes etiologías:

Glomerulopatía Primaria con Insuficiencia Renal Crónica,

Glomerulopatía Lúpica con Insuficiencia Renal Crónica

Glomerulopatía Lúpica sin insuficiencia Renal Crónica.

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Diálisis por Lupus Eritematoso Sistémico o por Glomerulopatía primaria.
- Pacientes con Nefropatía Lúpica sin Insuficiencia Renal Crónica.
- Pacientes femeninos o masculinos.
- Pacientes con edad entre 25 y 45.
- Pacientes adscritos al servicio de Medicina Interna o Nefrología o Reumatología del HECMR.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que no tengan seguimiento mensual.
- Pacientes en los que exista duda del origen de la Insuficiencia Renal Crónica

**VARIABLE INDEPENDIENTE: INSUFICIENCIA RENAL CRONICA TERMINAL**

DEFINICION CONCEPTUAL: Lesión renal sostenida, no reversible por destrucción progresiva de la masa de nefronas, hiperazoemia y disminución de la función glomelular por debajo del 20%.

DEFINICION OPERATIVA: Lesión renal mantenida, no reversible por destrucción progresiva de la masa de nefronas, hiperazoemia y disminución de la función glomelular por debajo del 20%, en Programa de Diálisis Peritoneal.

**VARIABLE DEPENDIENTE: DATOS NEUROLÓGICOS, HEMATOLÓGICOS Y SEROSOS QUE INDICAN ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD LUPICA, INCLUIDOS EN SLEDAI: (Índice de Actividad de Lupus Eritematoso Sistémico)**

**DEFINICION CONCEPTUAL Y OPERATIVA:**

**SNC**

CONVULSIONES

ALT.PARES CRANEALES

CEFALEA LUPICA

Descartar otras causas.

ALT.VISUALES

PSICOSIS

Alteración en la percepción de la realidad

EVC O SMO

Funciones Mentales Superiores alteradas

**SEROSOS**

PERICARDITIS

Dolor y frote pericardico audible

PLEURESIA

Dolor pleurítico, frote o derrame pleural.

**HEMATOLOGICOS**

LEUCOPENIA

- 4000/ ml no debida a drogas

TROMBOCITOPENIA

- 100 000 no debida a drogas



## **DISEÑO:**

### **COHORTE RETROSPECTIVA**

#### **CASOS:**

Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica secundaria a Nefropatía Lúpica con:

Inicio de la diálisis 3 a 5 años atrás

Edad entre 25 y 45 años

Albumina sérica > 3.0 mg/dl

Colesterol de 180- 240 mg/dl

Creatinina entre 9-12 mg/dl

Hematocrito 24-32 %

#### **CONTROLES-1:**

Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica secundaria a Glomerulopatía Primaria:

Inicio de la diálisis 3 a 5 años atrás

Edad entre 25 y 45 años

Albumina sérica > 3.0 mg/dl

Colesterol de 180- 240 mg/dl

Creatinina entre 9-12 mg/dl

Hematocrito 24-32 %

#### **CONTROLES-11:**

Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico sin Insuficiencia Renal Crónica:

Edad entre 25 y 45 años

Albumina sérica > 3.0 mg/dl

Colesterol de 180- 240 mg/dl

Creatinina entre 9-12 mg/dl

Hematocrito 24-32 %

## **RESULTADOS:**

Se analizó los expedientes de 70 pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico (n=32), insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis primaria (n=29) y con insuficiencia renal crónica (n=9), diagnosticados en el transcurso del año 1993 verificando que siguieran siendo atendidos en la consulta externa durante los años 1995 a 1998. Se revisó las notas de cada cita durante estos 3 años y se evaluó la presencia de datos clínicos que indican actividad de la enfermedad lúpica, o la presencia de infecciones. Los datos fueron analizados mediante la prueba estadística de Kruskal-Wallis no paramétrica y posteriormente se aplicó la prueba de Dun's en la comparación entre grupos. En algunos casos se aplicó la prueba no paramétrica de  $X^2$  para comparar solo dos grupos. Encontramos lo siguiente:

Las alteraciones visuales se presentaron en 11% de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC9) por Lupus Eritematoso Sistémico (LES), y en ningún paciente con IRC por glomerulopatía primaria o LES sin IRC, ( $p<0.01$ ). (Tabla 1) La Trombocitopenia se presentó en 55.6% de los pacientes con IRC por LES, 27% más frecuente que en IRC por glomerulopatía primaria, ( $p<0.01$ ), el promedio de eventos por paciente fue 3 a 6 ocasiones en 3 años, es decir 1 o 2 eventos por año, de forma intermitente. (Tabla 3) Los tres grupos de pacientes presentaron leucopenia en más del 55% de los pacientes, en promedio 1 a 2 eventos por año. El grupo que con mayor frecuencia presentó linfopenia fue el de IRC-LES sin embargo no fue estadísticamente significativo. (Tabla 1, Gráfica 1)

Las infecciones que predominaron tanto en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico como en los pacientes con Insuficiencia Renal por Lupus fueron Herpes Zoster, 22% ( $p<0.01$ ) y Tuberculosis 22% ( $p<0.01$ ). La frecuencia de infección urinaria en los pacientes con IRC por LES fue del 66.7% ( $p<0.01$ ). La peritonitis se presentó en el 65% de los pacientes con GNM primaria comparado con 45% de quienes tenían IRC por LES ( $p<0.01$ ). La mayoría de las pacientes con LES fueron mujeres y también la mayor proporción de cervicovaginitis reencontró en este grupo ( $p<0.05$ ). (Tabla 2, Gráfica 2)

**Tabla 1. DATOS CLINICOS**

<b>Nefropatía</b>	<b>IRC-GMNP(%)</b>	<b>IR-LES(%)</b>	<b>LES(%)</b>	<b>p</b>
Pacientes (n)	29	9	32	
Genero (F/M)	15/14	7/2	29/3	
Convulsiones	1 (3,4)	1 (11)	3 (9)	
Alt pares craneales	0	0	2 (6)	
Cefalea	3	2 (22)	10 (31)	
Alteraciones visuales	0	1 (11)*	0	<0.01
Depresión	3 (10)	3 (33)	6 (18,8)	
Enf Vascular Cerebral o Síndrome Mental Orgánico	2 (6,9)	1 (11)	2 (6)	
Pericarditis	0	1 (11)	1 (3)	
Pleuresia	2 (6,9)	2 (22)	2 (6)	
Leucopenia	16 (55)	7 (77,8)	18 (56)	
Trombocitopenia	8 (27,6)	5 (55,5)*	5 (16)	<0.01

**Tabla 2. INFECCIONES**

<b>Nefropatía</b>	<b>IRC-GMNP(%)</b>	<b>IR-LES(%)</b>	<b>LES(%)</b>	<b>p</b>
Neumonía	1 (3,5)	2 (22)	4 (12,5)	
Peritonitis	19 (65,5)**	4 (44)	1 (3)	<0.01
Diarrea infecciosa	2 (6,9)	0	5 (15,6)	
Infección urinaria	6 (20,7)	6 (66,6)**	22 (68,75)*	<0.01
Cervicovaginitis	0	1 (11)	5 (15,6)*	<0.05
Hepatitis B o C	0	0	2 (6)	
Faringoamigdalitis	15 (51,7)	6 (66,6)	17 (53)	
Piel y tejidos blandos	4 (13,8)	4 (44)	7 (22)	
Herpes Zoster	0	2 (22)*	5 (15,6)*	<0,05
Tuberculosis	0	2 (22)*	2 (6)*	<0.01

**Tabla 3. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

<b>Nefropatía</b>	<b>IRC-GMNP(%)</b>	<b>IR-LES(%)</b>	<b>LES(%)</b>	<b>p</b>
Prednisona > 20mg	0 (0)	2 (22,2)*	14 (43,8)***	<0.01
Azatioprina	0 (0)	1 (11,1)*	14 (43,8)***	0.01
Ciclosporina	0 (0)	2 (22,2)*	5 (15,6)*	<0.05
2 o más	0 (0)	2 (22,2)*	12 (37,5)*	<0.01
ninguno	29 (100)*	4 (44,4)	14 (43,8)	<0.01

\* Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis comparando los tres grupos.

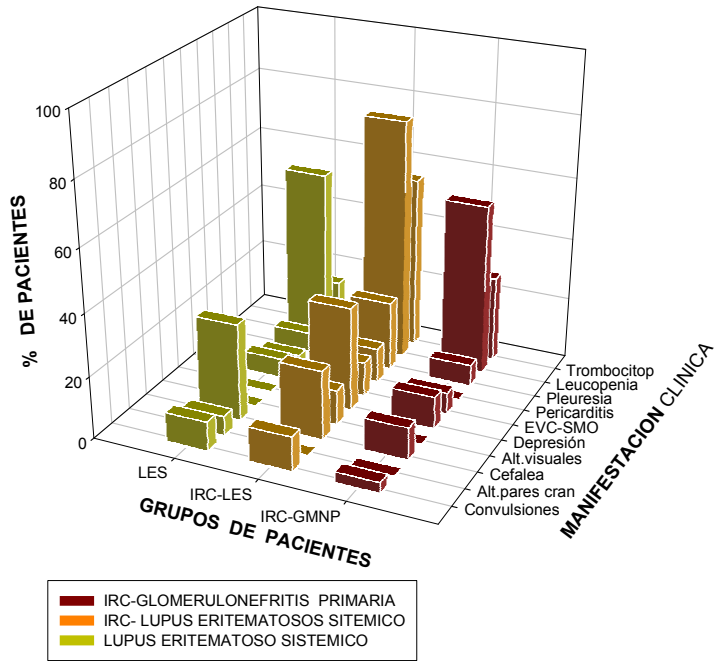
\*\* Prueba no paramétrica  $X^2$  comparando los dos grupos de insuficiencia renal crónica.

\*\*\* Prueba no paramétrica  $X^2$  comparando los dos grupos de lupus con y sin insuficiencia renal crónica.

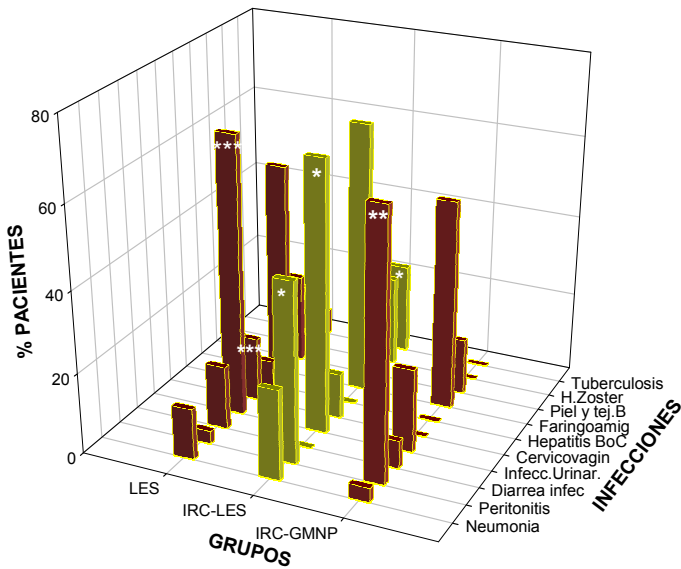
**Tabla 4. Tabla comparativa entre el total de pacientes y el promedio de eventos por grupo en un periodo de 3 años de seguimiento.**

	INSUFICIENCIA RENAL POR GLOMERULONEFRITIS PRIMARIA			INSUFICIENCIA RENAL POR LUPUS ERITEMATOSO SITEMICO			LUPUS ERITEMATOSO SITEMICO		
	Total Pacientes	Total Eventos	Promedio Pacientes	Total Pacientes	Total Eventos	Promedio Paciente	Total Pacientes	Total Eventos	Promedio Paciente
<b>Pacientes (n)</b>	29			9			32		
Convulsiones	1	1		1	1		3	6	2
Alt. Par craneal	0	0		0	0		2	2	
Cefalea	3	3		2	2		10	17	2
Alt. Visuales	0	0		1	1		0	0	
Depresión	3	3		3	5	2	6	8	1
EVC-SMO	2	2		1	1		2	2	
Pericarditis	0	0		1	1		1	1	
Pleuresía	2	2		2	5	3	2	2	
Leucopenia	16	70	4	7	43	6	18	65	4
Trombocitopenia	8	22	3	5	28	6	5	12	2
<b>INFECCIONES</b>									
Neumonía	1	2		2	3	2	4	4	
Peritonitis	19	43	2	4	18	5	1	2	
Diarrea Infec	2	2		0	0		5	5	
Infec. Urinar.	6	9	2	6	10	2	22	66	3
Cervicovagin.	0	0		1	1		5	9	2
Hepatitis B o C	0	0		0	0		2	2	
Faringoamig.	15	28	2	6	11	2	17	27	2
Piel y Tej. B	4	4		4	10	3	7	10	1
H. Zoster	0	0		2	3	2	5	6	1
Tuberculosis	0	0		2	2		2	2	
<b>INMUNOSUPRESOR</b>									
Predn>20	0	0		2	2		14	14	
Azatrioprina	0	0		1	1		14	14	
Ciclofosfam	0	0		2	2		5	5	
Ninguno	29	29		2	2		12	12	
2 o más	0	0		6	6		14	14	
Mujer	15	15		7	7		29	29	
Hombre	14	14		2	2		3	3	

**GRAFICA 1. MANIFESTACIONES CLINICAS**



**Grafica 2. INFECCIONES**



\*Prueba no parametrica de Kruskal-Wallis comparando los tres grupos.  
 \*\* Prueba no parametrica 2 comparando los dos grupos de insuficiencia renal cónica.  
 \*\*\* Prueba no parametrica 2 comparando los dos grupos de lupus con y sin insuficiencia renal cronica.

## **DISCUSION:**

El pronóstico en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico ha mejorado mucho en las ultimas décadas ya que la sobrevivida a 5 años en 1955 era de 50% comparado con 68% s 20 años después de 1990.<sup>39</sup> El diagnóstico y el tratamiento precoz han sido de fundamental importancia y esto ha logrado disminuir no solo la mortalidad sino la proporción de pacientes que llegan a tener insuficiencia renal crónica que era de 40% antes de 1990 y en la actualidad es aproximadamente del 17%; en la biopsia el 33% tenia datos de cronicidad vs solo 10% en la actualidad.<sup>40</sup> Para conocer el grado de actividad lúpica global cuando se realiza la biopsia renal se diseñó el índice de BILAG (British Isles Lupus Assesment Group) que incluye la evaluación de 86 puntos de 8 órganos o sistemas y que ha servido para modificar o continuar el tratamiento,<sup>41</sup> sin embargo después de este momento inicial del diagnóstico de afección renal ya no hay otro índice para evaluar al paciente que progresó a IRC, diferente del índice de daño crónico, por lo que las observaciones de alteraciones visuales y trombocitopenia indican que la actividad lúpica continua aun en esta etapa terminal de nefropatía.

Por otra parte existen múltiples factores que afectan la buena respuesta inmune de un individuo, cada una de ellas tiene su papel en cuanto a facilitar procesos infecciosos, nosotros al comparar pacientes con varios factores esperaríamos que el efecto sea sumatorio uno por uremia y otro por actividad de una enfermedad donde la respuesta inmune esta alterada y además es tratada con medicamentos que deprimen la respuesta inmunológica. Es decir lo esperado es que si existe infecciones al efecto de susceptibilidad sea sumatorio y sea significativa la diferencia entre IRC por LES, GMNP y LES sin IRC, a favor de la primera.

En estudios previos se ha buscado cuales son los factores de riesgo para presentar cuadros infecciosos en pacientes con lupus, encontrando que el recuento leucotitario menor de 3000 células/mm<sup>3</sup> y el uso de inmunosupresores a dosis altas a sido determinante,<sup>18,42</sup> en este estudio encontramos que el 56% los pacientes con IRC secundaria a nefropatía lúpica aún estaban siendo tratados con inmunosupresores, proporción similar a la de pacientes con LES, sin embargo los pacientes que ya tienen daño renal terminal recibieron menor dosis de inmunosupresores (2 o más, 22%) que los que aún conservan función renal adecuada (38%), p<0.01. La presencia de

Leucopenia menor de 3000, no representó un dato de actividad, aunque fue ligeramente más frecuente en el grupo de IRC-LES (78%) que en IRC-GMNP (55%) y LES (56%)  $p=ns$ .

Los procesos infecciosos asociados se han investigado poco en pacientes con lupus, en general se estudia mucho más en pos-transplantados de órganos, sin embargo la dosis de inmunosupresores suele ser más alta. En la población que estudiamos igual proporción (44%) de pacientes con LES e IRC secundaria a LES recibieron inmunosupresores, y aunque los pacientes con LES sin IRC recibieron significativamente menor número de ellos (tabla 3), son un factor adicional de riesgo para presentar infecciones. La infección con tuberculosis en lupus se ha encontrado en 3.6% de los pacientes,<sup>43</sup> al compararlo con nuestro estudio en 6.3% de los pacientes con LES y 22% en los pacientes con LES e IRC. En cuanto a procesos infecciosos virales se ha visto más la asociación con citomegalovirus, sin embargo en este estudio encontramos asociación significativa con Herpes Zoster que se presentó en un 15% de los pacientes con LES y 22% en pacientes con IRC y LES. También se han realizado estudios con respecto a la frecuencia de peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal encontrando una frecuencia del 62%,<sup>44</sup> en el nuestro la encontramos en 65% de los pacientes con IRC por GNM primaria y contrario tal vez a lo que esperaríamos, en 44% de los pacientes con LES e IRC,  $p < 0.01$ .

Por las características requeridas para los pacientes de este protocolo, fue pequeña la muestra de pacientes con IRC secundaria a LES, por lo que consideramos se requiere de un análisis prospectivo y con mayor número de pacientes para documentar el grado de actividad que realmente persiste en los pacientes con IRC por LES y de igual manera un seguimiento estrecho de los cuadros infecciosos asociados.

## **CONCLUSIONES:**

1. Un paciente (11%) de 9 incluidos del grupo con Insuficiencia Renal Crónica por Lupus Eritematoso Sistémico presentó alteraciones visuales (amaurosis), a diferencia de ningún paciente en los dos otros grupos de IRC o LES sin IRC, por lo que esto podría deberse a actividad de la enfermedad lúpica y no simplemente en una complicación de la insuficiencia renal.
2. La trombocitopenia es un evento que se presentó en 28% de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC), sin embargo se encontró en el 58% en IRC por LES por lo que su presencia debe hacernos sospechar en actividad lúpica.
3. Las infecciones que predominaron tanto en los pacientes con LES como en los pacientes con IRC por LES fueron Herpes Zoster (22%) y Tuberculosis (22%) por lo que debería evaluarse la profilaxis en este tipo de pacientes.
4. Las infecciones del tracto genitourinario fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con LES (69%) e IRC por LES (67%) al compararlos con las nefropatías primarias (21%).
5. La peritonitis que es una complicación atribuida al procedimiento de diálisis peritoneal fue 21% más frecuente en los pacientes con glomerulopatía primaria que en los pacientes con IRC por LES.



## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Prokunina L, Alarcón-riquelme M, The genetic basis of systemic lupus erythematosus knowledge of today and thoughts for tomorrow. *Human Molecular Genetics* 2004; 13:R143-R148.
2. Keane MP , Linch III JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55:159-166.
3. Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2002;41:1095-1100.
4. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH and Committee on Prognosis Studies in SLE: Derivation of SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-640.
5. Gennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41:605-618.
6. Gennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41:619-630.
7. Kaplan D, Ginzler EM, Feldman J. Arthritis and nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991; 18:223-9.
8. Cohen MR, Steiner G, Smolen JS, Isenberg DA. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: analyses of a distinct clinical and serological subset. *British J Rheum.* 1998; 37:421-424.
9. Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-Ra33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:67-68
10. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:719-724.
11. Saabel A, Alrajhi A, Alfurayh O. Salmonella pericarditis and pericardial effusion in patients with systemic lupus erythematosus on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2177-2178.
12. Sultan SM, Begur S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology* 2003; 42:230-234.

13. Noel V, Iorholaro O, Casassus P, Cohen P, Genereau T, Andre MH, Mouthon L, Guillevin L. Risk factors and prognostic influence of infection in single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1141-1144.
14. Esdaile J, Joseph L, Mackenzie T. The Benefit of Early Treatment with immunosuppressive Agents in Lupus nephritis. *The Journal of Rheumatology*. 1994;21:2046-51.
15. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-439.
16. Mojcik C, Klippel J. End-Stage Renal Disease and Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med*. 1996; 100-107.
17. Figueroa W, Alankar S, Pai N. et al. Subxiphoid Pericardial Window for Pericardial Effusion in End-Stage Renal Disease. *American Journal Kidney Disease*. 1996. 27:664-667.
18. Pryor B, Bologna S, Kahl E. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum*. 1996; 39: 1475-82.
19. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C. The reliability of the systemic lupus international collaborating clinics American collage of rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 809-813.
20. Henderson L, Dialysis in the 21<sup>st</sup> Century. *American Journal Kidney Disease*. 1996; 28: 951-57.
21. Avram M, Bonomini L, Sreedhara R, et al. Predictive Value of Nutritional Markers (Albumin, Creatinine, Cholesterol, and Hematocrit) for Patients on Dialysis for Up to 30 Years. *American Journal Kidney Disease*. 1996; 28: 910-917.
22. Iseki K, Uehara H, Nishime K, et al, Impact of the Initial Levels of Laboratory Variables on Survival in Chronic Dialysis Patients. *American Journal Kidney Disease*. 1996, 28: 541-548.
23. Spitalowitz S, Porush J, Cattran D, et al. Treatment of Hyperlipidemia in Nephrotic Syndrome. *American Journal Kidney Disease*. 1993; 22: 143-150.

24. Attman P, Alaupovic P. Lipid and Apolipoprotein Profiles of Uremic Dyslipoproteinemia- Relation to Renal Function and Dialysis. *Nephron*. 1991; 57: 401-410.
25. Foley R, Parfrey P, Harnett. Et al. The Impact of Anemia on Cardiomyopathy, Morbidity, and Mortality in End-Stage Renal Disease. *American Journal Kidney Disease*. 1996; 28:53-61.
26. Radhakrishnan J, Appel A, Valeri A. et al The Nephrotic Syndrome, Lipids, and Risk Factors for Cardiovascular Disease. *American Journal Kidney Disease*. 1993; 22:135-142.
27. Hutchinson T, Thomas D, MacGibbon B. et al. Predicting Survival in Adults with End - Stage Renal Disease: An Age Equivalence Index. *Ann Intern Med*. 1982; 96: 417-23.
28. Stenvinkel P. The role of inflammation in anaemia of end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16(suppl 7):S36-S40.
29. Winkelspechtl B, Mueller-Lantsch N, Kohler H. Serological evidence for reactivation of EbV infection due to uraemic. *Immunodeficiency Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2099-2104.
30. Sester U, Sester M, Hauk M. T-Cell activation follow Th1 rather than Th2 pattern in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1217-1223.
31. Brunet P, Capo C, Dellacasagrande J, Thirion X, Mege J, Berland Y. IL-10 synthesis and secretion by peripheral blood mononuclear cells in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1745-1751.
32. Amore A, Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrol Dial transplant*. 2002; 17(suppl 8):S16-S24.
33. Resik S, Enamorado A, Tallo Y, Suarez C, Kouri V, Acosta B. Prevalencia de anticuerpos contra virus herpes simple, virus Epstein-Barr y Citomegalovirus en un grupo de pacientes con hemodiálisis. *Rev Cubana Med Trop* 1999;51:72-76.
34. Farjas Abadia P, Zubizarreta A. Vacunas recomendadas en el paciente crónico. 2005; Sección de enfermedades prevenibles. Dirección General de Salud Pública. España.
35. Weiten A, Zareie M, Van den Born J. ter Wee P, Schalkwijk C, Driesprong B. in vitro in vivo models for peritonitis demonstrate unchanged neutrophil migration after exposure to dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:831-839.

36. Consensus Development Conference Panel. Morbidity and Mortality of Renal Dialysis: An NIH Consensus Conference Statement. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 62-70.
37. Molina P, Purchades MJ, Aparicio M, Garcia Ramon R. Experiencia de una peritonitis fungica en una unidad de diálisis durante 10 años. *Nefrologia* 2005;25:11-21.
38. Esdaile J, Joseph L, Mackenzie T. et al. The Benefit of Early Treatment with Immunosuppressive Agents in Lupus nephritis. *The Journal of Rheumatology.* 1994; 21:2046-51.
39. Urowitz MB, Gladman. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000; 39:238-244.
40. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-439.
41. MacGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA., Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology* 2002;41:981-987.
42. Paton N, Cheong I, Kong n, Segasothy M. Risk factors for infection in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 1996; 89:531-8.
43. Rovensky J, Kovaklancik m, kristufek P. et al. Contribution to the problem of occurrence of tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Z-Rheumatol.* 1996; 55:180-7.
44. Wanten G, Koolen M, Van f. Outcome and complications in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis CAPD, at single centre during 11 years. 1996; 49: 4-12.

## HOJA DE CAPTURA DE DATOS:

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
 Afiliación \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

MARQUE CON **X** SEGÚN CORRESPONDA:

TIPO DE IRC: GMNP \_\_\_\_\_ LES \_\_\_\_\_  
 TIPO DE DIALISIS: DPI \_\_\_\_\_ DPCA \_\_\_\_\_  
 FECHA DE INICIO DE DIALISIS: \_\_\_\_\_  
 TX.INMUNOSUPRESOR(Anotar fechas, nombres y dosis de medicamentos) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**CRITERIOS DE INCLUSION: Si (anotar) FINAL (fecha)**

Inicio de la diálisis 3 a 5 años atrás		
Edad entre 25 y 45 años		
Albumina sérica > 3.0 mg/dl		
colesterol menor de 180- 240 mg/dl		
Creatinina entre 9-12 mg/dl		
Hematocrito 24-32 %		

<b>SNC 8 PUNTOS C/U</b>	# meses / 1er año '96	# meses / 2do año '95	# meses / 3er año '94
CONVULSIONES			
ALT.PARES CRANEALES			
CEFALEA LUPICA			
ALT.VISUALES			
PSICOSIS			
EVC O SMO			
<b>SEROSOS 2 PTOS C/U</b>			
PERICARDITIS			
PLEURESIA			
<b>HEMATOLOGICOS 1</b>			
LEUCOPENIA			
TROMBOCITOPENIA			

<b>INFECCIONES</b>	# veces / 1er año '96	# veces / 2º año '95	# veces / 3er año '94
PERITONITIS			
NEUMONIA			
DIARREA INFECCIOSA			
INF.URINARIA			
CERVICOVAGINITIS			
HEPATITIS B			
HEPATITIS C			
OTRAS			
Organismo cultivado			

Anotar microorganismo aislado si es posible.

Comentarios: