



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**“EFECTO DE LA PLASMAFERESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA
GLOMÉRULONEFRITIS LÚPICA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA
REFRACTARIA EN HECMNR”**

TESIS

**Para obtener el grado de especialista en:
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

Dr. Miguel Cabrera Muñoz

ASESOR DE TESIS

Dr. José Alfredo Alfaro Mejía



México, D.F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Enseñanza
U.M.A.E. HE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesora Titular del Curso de Especialización de Medicina Interna
U.M.A.E. HE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Miguel Cabrera Muñoz
Residente de cuarto año de Medicina Interna
U.M.A.E. HE “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Número de protocolo R-2010-3501-6

INDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	6
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	31

RESUMEN

TÍTULO: “Efecto de la plasmaféresis en el tratamiento de la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria en HECMNR”.

OBJETIVO: Conocer el efecto de la plasmaféresis en pacientes con glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio cuasi-experimental tipo antes y después, retrospectivo, con pacientes consecutivos a los cuales se les realizó plasmaféresis por glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria. Se emplearon medidas de tendencia central, tablas de salida y gráficos.

RESULTADOS: Los valores basales fueron creatinina de 3.25 ± 1.63 mg/dl; de urea 160.51 ± 62.34 mg/dl; de nitrógeno de la urea fue 75.4 ± 29.65 mg/dl. La depuración de creatinina en orina de 24 horas basal fue de 17.11 ml/min con una albuminuria promedio de 7.04 g/24 h. Los reportes posteriores al término de las sesiones de plasmaféresis, 20 días después al último recambio plasmático, fueron creatinina de 2.04 mg/dl; urea de 116.04 mg/dl; nitrógeno ureico de 54.45 mg/dl. Los controles urinarios posteriores reportaron depuración de creatinina de 32.7 ml/min, albuminuria de 5.33 g/24 h.

CONCLUSIONES: La plasmaféresis disminuye los valores séricos de creatinina en 35.1%, en 18.56% la urea, 18.44% el nitrógeno de la urea, 9.11% la albuminuria de 24 horas, y mejora 106.21% la depuración de creatinina en orina de 24 horas, siendo esta última el estudio bioquímico más fidedigno de la función renal con que se cuenta en la clínica. Se propone la plasmaféresis como medida terapéutica de primera elección en la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria.

Palabras clave: glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva, depuración de creatinina, albuminuria.

ABSTRACT

TITLE: "Effect of plasmapheresis in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis refractory lupus in HECMNR.

OBJECTIVE: To determine the effect of plasma exchange in patients with rapidly progressive glomerulonephritis refractory lupus.

METHODS: A quasi-experimental before-after retrospective, with consecutive patients who underwent plasmapheresis in rapidly progressive glomerulonephritis refractory lupus. Were used central tendency measures such as median, in addition to output tables and graphs.

RESULTS: The baseline creatinine was 3.25 ± 1.63 mg/dl urea 160.51 ± 62.34 mg/dl urea nitrogen was 75.4 ± 29.65 mg/dl. The urine creatinine clearance in 24 hours baseline was 17.11 ml/min with an average of 7.04 g/24 albuminuria h. Reports after the end of the sessions of plasmapheresis 20 days after the last plasma exchange, were creatinine of 2.04 mg/dl, urea of 116.04 mg/dl, urea nitrogen of 54.45 mg/dl. The controls reported subsequent urinary creatinine clearance 32.7 ml/min, albuminuria of 5.33 g/24 h.

CONCLUSIONS: Plasmapheresis reduces serum creatinine in 35.1%, to 18.56% urea, 18.44% urea nitrogen, 9.11% 24-hour albuminuria, 106.21% and improves creatinine clearance in urine for 24 hours, the latter being the most reliable biochemical study of renal function that are available in the clinic. Plasmapheresis is proposed as a therapeutic measure of first choice in rapidly progressive glomerulonephritis refractory lupus.

Keywords: Rapidly progressive glomerulonephritis refractory lupus, creatinine clearance, albuminuria.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Las enfermedades que envuelven al glomérulo renal son encontradas frecuentemente en la práctica clínica y son la causa más común de enfermedad renal en etapa terminal a nivel mundial. En el riñón, las causas de lesión están basadas en reacciones inmunológicas (complejos inmunes o células inmunes), deprivación de oxígeno (hipoxia local, así como isquemia), agentes químicos (va de drogas a sustancias endógenas en altas concentraciones tales como glucosa), y defectos genéticos.

La glomerulonefritis se define como una enfermedad caracterizada por inflamación intraglomerular y proliferación celular asociada con hematuria. Esta definición excluye varias glomerulopatías importantes no proliferativas o esclerosantes, tales como glomerulopatía membranosa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y nefropatía diabética.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva es un síndrome clínico caracterizado por signos de glomerulonefritis (hematuria, proteinuria, y depósitos de eritrocitos) y un rápido deterioro en la función renal que puede llevar a falla renal en etapa terminal en días o semanas ¹.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es la más seria de todas las glomerulonefritis con el potencial para destruir la función renal en días. Sin embargo las causas son heterogéneas, y algunas de ellas están unidas por los resultados histológicos de media luna extensas (una proliferación de células epiteliales y fagocitos mononucleares con posibles fibroblastos en la cápsula de Bowman) afectando más del 50% del glomérulo ². Las causas caen en tres categorías amplias con presentaciones diferentes, tratamientos y pronósticos.

La glomerulonefritis pauci-inmune causada por vasculitis de pequeños vasos cuenta cerca del 50% de GNRP con una incidencia de aproximadamente 2 por 100,000 por año y un pico en la sexta década de la vida con igual distribución del sexo. La enfermedad puede estar limitada al riñón (glomerulonefritis de medias lunas creciente) o estar asociada con inflamación sistémica generalizada (granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica).

La enfermedad antimembrana basal glomerular equivale del 10 al 20% de los casos de GNRP con una frecuencia de 0.5 casos por millón por año en una población caucásica europea. Esta enfermedad ocurre en dos picos, uno en la tercera década con una preponderancia en varones y el segundo en la sexta y séptima década afectando ambos sexos por igual. Asociada con compromiso pulmonar es más común en hombres jóvenes (cuando la enfermedad es conocida como enfermedad de Goodpasture), mientras que aislada a los riñones es común en pacientes ancianos. Pródromos de pérdida de peso y malestar son menos comunes que en las vasculitis y los pacientes frecuentemente presentan falla renal aguda o hemoptisis debido a involucro pulmonar.

La enfermedad de antimembrana basal glomerular está causada por anticuerpos que compromete la cadena 3 alpha del colágeno tipo 4 fundamentada en las membranas basales especializadas del riñón y pulmón. La histología inicial puede mostrar una glomerulonefritis focal y segmentaria con necrosis e inflamación intersticial pero con progreso rápido que muestra formación de medias lunas generalizadas, con todas las medias lunas en la misma etapa de evolución (un riñón normal previamente puede desarrollar 100% de medias lunas en un período de tiempo de 5 días). La inmunofluorescencia muestra el depósito lineal de anticuerpos IgG (algunas veces asociada con C3) a lo largo de la membrana basal glomerular. La serología es positiva para

anticuerpos de antimembrana basal glomerular, pero en 20-30% de pacientes con anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) también son detectados. Estos últimos pacientes se comportan clínicamente más como aquellos con vasculitis (con letargia, malestar, pérdida de peso) y tienen un pronóstico renal mejor que aquellos con anticuerpos de antimembrana basal glomerular sola –esto puede ser porque ellos están afectados por vasculitis con los anticuerpos de antimembrana basal glomerular, siendo esta una respuesta secundaria al daño de la membrana basal.

Unos 30-40% de GNRP son debidas al grupo de condiciones heterogéneas donde el daño renal está asociado con depósito de complejos inmunes u otras causas de daño de la membrana basal tales como hipertensión acelerada. La patología frecuentemente es una variante agresiva de una glomerulonefritis normalmente asociada con un curso más benigno (tales como glomerulonefritis post-estreptocócica, o nefropatía por IgA), con histología complicada por inflamación extensa y formación de medias lunas. Esto también se ve después de infecciones tales como endocarditis y nefritis o en asociación con enfermedad multisistémica tales como lupus eritematoso sistémico.

La glomerulonefritis proliferativa extracapilar está típicamente asociada con la imagen clínica de GNRP caracterizada por deterioro de la función renal en días o semanas⁵. La clasificación histológica de acuerdo a las definiciones de Couser es de tres subtipos de GNRP. Los pacientes que tienen anticuerpos antimembrana basal glomerular tipo I (anti-MBG) detectados como inmunofluorescencia lineal de la membrana basal. El involucro pulmonar (síndrome de Goodpasture) puede estar presente. La GNRP tipo II muestra inmunofluorescencia granular causada por depósitos de complejos inmunes, mientras el tipo III es referido como pauci-inmune porque está asociada con pocos o ningún depósito

inmune ³. El último subtipo histológico frecuentemente está asociado con vasculitis, tales como poliarteritis microscópica o granulomatosis de Wegener.

La GNRP pauci-inmune idiopática con pocos o sin depósitos en inmunofluorescencia es una forma de vasculitis renal que ocurre como una manifestación de una enfermedad sistémica, tales como granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica o como una vasculitis limitada al riñón ¹⁵.

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un término clínico definido por la presencia de falla renal acelerada causada por una lesión glomerular inflamatoria proliferativa. Una definición común para GNRP es la pérdida del 50% de la función renal en 3 meses y evidencia clínica de lesión glomerular en la forma activa de sedimento urinario incluyendo los eritrocitos eliminados. En pacientes con GNRP, la biopsia renal típicamente revela la glomerulonefritis de medias lunas. La glomerulonefritis de medias lunas es un término que abarca patrones múltiples de enfermedad glomerular que son mejor diferenciados por inmunofluorescencia. La inmunofluorescencia típicamente muestra 1 de 3 patrones posibles: positividad granular consistente en glomerulonefritis mediada por complejos, la positividad linear causada por enfermedad de antimembrana basal glomerular, o positividad no significativa, correspondiendo a glomerulonefritis de medias lunas “pauci-inmune”. La mayor parte de pacientes con glomerulonefritis de medias lunas pauci-inmune tiene anticuerpos antineutrófilo citoplasmáticos (ANCA) circulando ¹². La presentación clínica de GNRP puede ocurrir en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, habitualmente la biopsia renal por lo general muestra nefropatía lúpica clase IV con medias lunas. En casos raros, la biopsia renal puede mostrar nefropatía lúpica clase III o incluso la clase V (por ejemplo, en asociación con trombosis de la vena renal).

A menos que se complique por una enfermedad sistémica, la glomerulonefritis rápidamente progresiva típicamente tiene un inicio insidioso, con síntomas no específicos tales como malestar y letargia. El urianálisis invariablemente demuestra hematuria (usualmente eritrocitos dismórficos) y proteinuria moderada; la proteinuria en rangos nefróticos ocurre en menos del 30% de pacientes. Los médicos pueden buscar evidencia de enfermedades multisistémicas conocidas que causan glomerulonefritis rápidamente progresiva tomando los síntomas y signos y la evaluación directa por laboratorio. La detección de anticuerpos circulatorios a la membrana basal glomerular es importante en el diagnóstico de enfermedad de antimembrana basal glomerular (limitada al riñón) o síndrome de Goodpasture (involucrando hemorragia pulmonar). Sin embargo, los títulos de anticuerpos no deben usarse de forma pronóstica, ya que no se relacionan con la actividad de la enfermedad.

Los anticuerpos citoplásmáticos antineutrófilos están presentes en aproximadamente 80% de pacientes con nefritis de medias lunas pauci-inmune, en la cual los síntomas pueden estar limitados al riñón o vasculitis sistémicas que puedan estar presentes. La más común de las vasculitis asociadas con ANCA son granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y síndrome de Churg Strauss. Tal como los títulos de anticuerpos de la membrana basal glomerular, los títulos de ANCA no pueden usarse para diferenciar entre la enfermedad limitada al riñón y enfermedad sistémica, y en el manejo a largo plazo de vasculitis de pequeños vasos asociada con ANCA, los cambios en concentraciones de anticuerpos no deben usarse como única base para terapia alternativa.

La plasmaféresis es frecuentemente usada en la enfermedad renal para remoción de los componentes humorales de la respuesta inmune, anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos antimembrana basal glomerular (MBG), anticuerpos anti-DNA, ANCA) ⁸. Varios efectos

teóricos de la plasmaféresis en la reacción inmune han sido propuestos, por ejemplo, la depleción de producción de complemento y citocinas, remoción de mediadores humorales, y mejoramiento del sistema reticuloendotelial. La eficacia de la plasmaféresis ha sido evaluada más extensamente en la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP). Desafortunadamente, resultados contradictorios han sido publicados con respecto al resultado clínico de la terapia con plasmaféresis ¹².

La remoción del plasma se describió por primera vez en 1914 por Abel et al, quien acuñó el término de plasmaféresis, del griego “tomar por fuerza”. Actualmente, el cambio de plasma clínico usa uno u otro método, por centrífuga o tecnologías basadas en membrana para separar plasma de la sangre total ⁴. Cuando el plasma es removido, usualmente es reemplazado por albúmina humana o plasma fresco congelado. El cambio de 1 volumen de plasma remueve cerca del 65% de un componente intravascular.

Varios posibles mecanismos de acción han sido propuestos:

- (1) Remoción de factores patogénicos circulantes: factores circulantes anormales tales como anticuerpos (anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anticardiolipinas), complejos inmunes circulantes, mediadores inflamatorios, y citoquinas pueden ser removidas, y esto es probablemente el más importante mecanismo de acción.
- (2) Aumento de inmunoregulación y mejoramiento de la función del sistema reticuloendotelial. El sistema fagocítico mononuclear puede ser bloqueado por niveles altos de complejos circulantes. La remoción de estos complejos por plasmaféresis podría liberar este bloqueo y mejorar la función esplénica.
- (3) Posible influencia de subconjuntos de células T. Por remoción de algunos factores circulantes, la plasmaféresis puede tener una influencia en subconjuntos de células T.

La aféresis típicamente es usada en enfermedades que involucran tres tipos principales de niveles anormales de componentes sanguíneos: proteínas plasmáticas, anticuerpos, y complejos inmunes ⁷. La plasmaféresis ofrece la capacidad de remover moléculas de diferentes pesos moleculares que están acumuladas en el espacio intravascular. Bajo circunstancias ideales, implica que los constituyentes moleculares de factor(es) patológico(s) son conocidos: su distribución intravascular y extravascular de sus tasas de síntesis, cinética de difusión a través de la membrana capilar, y la cantidad mínima que puede ser removida para producir una respuesta observable. Desafortunadamente, estos datos no están bien establecidos en muchos casos. El volumen y frecuencia del cambio de los componentes sanguíneos depende, a un largo grado, en la enfermedad que está siendo tratada y la respuesta individual del paciente. Además, un objetivo mayor en el tratamiento agudo es obtener una respuesta rápida del paciente, de esta manera, la mayor parte de los centros usualmente terminan la aféresis después de tres a cuatro procedimientos si no hay mejoría. Estudios con respecto al uso de plasmaféresis en situaciones agudas, tales como púrpura trombocítica trombocitopénica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos catastrófico y hemorragia alveolar reportaron mejoría dentro de 24 a 72 horas después de iniciar la terapia. En miopatías inflamatorias, no se notó una mejoría después de un número de 7 ± 3 ciclos en un estudio, o de 8 a 16 ciclos en otro estudio.

Un número de protocolos inmunosupresores se han sugerido para el tratamiento de GNRP. Varios estudios usando ciclofosfamida (CYC) más prednisona reportaron reducción en la progresión a falla renal terminal en aproximadamente 20% en 3 años, donde históricamente, el diagnóstico de enfermedad generalizada resultó en falla renal terminal o muerte en arriba del 90% de pacientes en un lapso de 2 años ⁶. Sin embargo, como se ha

revisado recientemente, está bajo discusión si el agregar la terapia con plasmaféresis provee beneficio adicional a largo plazo en pacientes con enfermedad tipo II o tipo III.

En otros estudios se ha reportado que la terapia para vasculitis, enfermedad anti-GBM o enfermedad del tejido conectivo relacionada a GNRP, tales como nefritis lúpica, incluye altas dosis de metilprednisolona y CYC por varios meses. Pacientes con síndrome de Goodpasture requiere plasmaféresis adicional ¹⁴.

En diversos estudios la plasmaféresis se propuso mejorar la eficacia de la CYC en el tratamiento de la nefritis lúpica. Sin embargo, en un estudio aleatorio, adicionar plasmaféresis a un régimen de corticoesteroides y CYC oral no pareció mejorar significativamente los resultados clínicos de los pacientes con nefritis lúpica severa. Un régimen de plasmaféresis sincronizada con altas dosis de ciclofosfamida se empleó por algunos investigadores. La idea era eliminar los autoanticuerpos y estimular un repunte de los clones de células B patogénicas, las cuales luego se agotan con el efecto citotóxico del pulso CYC. A pesar de los primeros informes de éxito, recientes estudios controlados aleatorios no han mostrado que la aféresis-CYC sea mejor que el pulso de CYC solo en el tratamiento de la nefritis lúpica en el largo plazo, aunque la adición de aféresis se ha asociado a una remisión más rápida ¹⁷.

La plasmaféresis ha mostrado ser de beneficio en pacientes con GNRP causada por anticuerpos anti-MBG (GNRP tipo I de acuerdo a Couser). Sin embargo, en GNRP tipo II o III, el valor de este tratamiento es incierto. Cinco estudios aleatorizados prospectivos se han dirigido hacia este punto. En el estudio de Glöckner et al, pacientes con diferentes tipos de GNRP, enfermedad anti-MBG, fueron seguidos por 6 meses. Dentro de este periodo, no hubo efectos en la función renal cuando la plasmaféresis se aplicó adicional a corticoesteroides, ciclofosfamida o azatioprina. Cole et al, trató 16 pacientes con

plasmaféresis y 16 pacientes sin plasmaféresis adicional a la inmunosupresión y no vieron diferencias en el resultado renal.

No se encontró beneficio en la supervivencia libre de diálisis cuando la plasmaféresis se realizó adicional a la inmunosupresión. Sobre el periodo de observación a 10 años, no hubo diferencias a corto o largo plazo para los puntos finales combinados de muerte y falla renal del paciente. Estos resultados contrastan con un estudio de Dinamarca, en el cual sólo dos pacientes que recibieron plasmaféresis y siete sin plasmaféresis desarrollaron enfermedad renal en etapa final.

Diez años después del diagnóstico de GNRP tipo II o tipo III (pauci-inmune), la probabilidad total de supervivencia libre de diálisis fue 0.48. La plasmaféresis no mejora los resultados a corto o largo plazo en GNRP tipo II o III. La Esclerosis glomerular y la fibrosis intestinal, en el examen histológico inicial, son altamente predictivos del desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal. A la inversa, medias lunas glomerulares pueden reflejar un estado patológico glomerular reversible porque su presencia se asocia con mejoría de los resultados después de ciclofosfamida y esteroides como tratamiento de GNRP tipo II y III.

La razón para el uso de plasmaféresis e inmunoadsorción está dada por los principios básicos de tratamientos extracorpóreos, los cuales son investigados más ampliamente en el lupus eritematoso sistémico (LES), el prototipo de enfermedades humanas mediado principalmente por inmunocomplejos. El plasma contiene tipos de inmunocomplejos circulantes, otras inmunoglobulinas, complemento, autoanticuerpos, citocinas y moléculas de adhesión solubles. Con la plasmaféresis, estas sustancias proinflamatorias pueden ser removidas del espacio intravascular.

El beneficio de la plasmaféresis está también influenciado por la sustitución de líquidos. La plasmaféresis no es selectiva en la remoción de las proteínas del plasma. Sólo muy pocas de las sustancias removidas son patogénicas, y algunos beneficios de procesos de lesiones tisulares mediados inmunológicamente, por ejemplo, por complemento, también pueden ser removidos.

La lista de posibles efectos adversos es larga. Pueden estar relacionados a la sustitución de líquidos, por ejemplo, el riesgo de infecciones virales por el plasma fresco congelado; a problemas técnicos, por ejemplo, acceso venoso y enfermedades intercurrentes.

Con la plasmaféresis, algunos de los mejores resultados se han encontrado en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune. Los pacientes en el estudio Lewis tuvieron nefritis severa a su ingreso, con el criterio de “severo” denotado por un nivel de creatinina sérica de >180 $\mu\text{mol/L}$. En estos pacientes la plasmaféresis reduce localmente los depósitos de complejos inmunes, la mayoría de las células fueron realmente dañadas. Por lo que se concluye que si la plasmaféresis es usada en manifestaciones orgánicas tales como nefritis, los pacientes deben ser tratados muy tempranamente para prevenir falla orgánica ¹⁰.

Pusey y colaboradores enlistaron un gran número de pacientes con enfermedad inducida por anticuerpos anti-MBG, en los cuales la plasmaféresis es una opción terapéutica aceptada. De los datos obtenidos, indican que la función renal actual es el predictor de eficacia cuando la plasmaféresis es usada en casos de glomerulonefritis. En el caso de pacientes con GNRP tratados con plasmaféresis, la respuesta a la plasmaféresis fue independiente de la función renal al inicio de la terapia. Sus resultados primarios indican que la plasmaféresis es de algún beneficio en glomerulonefritis, pero el beneficio no está directamente y exclusivamente dependiente de la función renal al inicio de la terapia ¹⁰.

La eficacia de la plasmaféresis en enfermedades renales es controversial. En el caso de GNRP pauci-inmune idiopática la plasmaféresis se agregó en caso de daño renal severo que requería diálisis, en pacientes con hemorragia pulmonar, o en aquellos con progresión o persistencia de enfermedad activa ¹⁵. En particular, para el año 1997 había sólo pocos estudios controlados prospectivos de plasmaféresis en GNRP. En general, la plasmaféresis ha sido usada en pacientes con GNRP, incluyendo aquellos con GN anti-MBG, nefritis lúpica y glomerulonefritis pauci-inmune. La mayoría de pacientes tratados con terapia medicamentosa progresaban a enfermedad renal terminal. Estudios realizados en glomerulonefritis anti-MBG indicaron que la plasmaféresis acelera la desaparición de los anticuerpos anti-MBG de la circulación, mejorando la función renal particularmente cuando se usaba en conjunto con terapia medicamentosa convencional en etapas tempranas de GNRP ¹³.

De igual modo, algunos estudios realizados durante el período de 1990 a 1995 demuestran que pacientes con GNRP asociada a ANCA han recibido tratamiento con plasmaféresis, sin embargo del 2000 al 2005 no se han reportado pacientes con esta patología que hayan recibido plasmaféresis, sino inmunoglobulina intravenosa y leucocitaféresis ⁹. En las Guías de uso terapéutico de la aféresis del 2007, la plasmaféresis se indica en tres grupos de enfermedades basados en la inmunofluorescencia de la biopsia renal: anti-MBG, Glomerulonefritis de complejos inmunes y Glomerulonefritis pauci-inmune (GMNRP asociada a ANCA) ¹⁶.

Se consideró Glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria como el síndrome clínico caracterizado por signos de glomerulonefritis (hematuria, proteinuria, y depósitos de eritrocitos) y un rápido deterioro en la función renal que puede llevar a falla renal en etapa terminal en días o semanas, en pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico, que

perdieron más del 50% de la función renal por complejos inmunes y que no respondió a tratamiento médico convencional (esteroides e inmunosupresores) en un lapso de 20 días.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio cuasi-experimental tipo antes y después, retrospectivo, con pacientes consecutivos a los cuales se les realizó plasmaféresis por glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza. Los criterios de selección comprendían los de inclusión que fueran expedientes de pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años de edad, tratados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, con diagnóstico de glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva, con tratamiento médico convencional a base de esteroides (prednisona, metilprednisolona) e inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina), sin respuesta a éstos y que recibieron terapia con plasmaféresis. Los criterios de no inclusión fueron pacientes con glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva que respondieron a tratamiento convencional; y de eliminación a los pacientes de quienes no se cuenta con la información completa. La selección de la muestra se realizó de pacientes consecutivos tratados, los cuales fueron sometidos a dicha terapia y estuvieron o se encontraban hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de esta unidad en los últimos 10 años, por lo tanto el muestreo fue de casos consecutivos. Para el análisis estadístico se emplearon medidas de tendencia central tales como mediana, además de tablas de salida y gráficos.

Una vez identificados los pacientes se seleccionaron sus expedientes y se identificaron antecedentes de importancia (ficha de identificación, comorbilidades, actividad de patología de fondo) y posteriormente se registraron los resultados de laboratorio de marcadores séricos tales como creatinina, urea, nitrógeno de la urea, depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 horas y sedimento urinario, se

registraron número de sesiones de plasmaféresis y finalmente se registraron resultados de laboratorio de marcadores séricos y urinarios, ya mencionados, posteriores a los eventos de plasmaféresis. Se valoró el éxito de la terapia si se detuvo el deterioro funcional solamente o si aumentó la función renal, o en su defecto si se presentó mayor deterioro.

RESULTADOS

Se identificaron los pacientes que recibieron plasmaféresis y que contaban con los diagnósticos específicos de LES con glomerulonefritis rápidamente progresiva refractaria del año 2000 al 2010, encontrando que 9 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales se obtuvieron los datos generales y de laboratorio para su estudio.

Del total de pacientes 2 fueron del sexo masculino (22%) y 7 del sexo femenino (78%). La edad promedio (\pm SD) fue de 29.11 ± 8.5 años (rango de 17 a 43 años). El número de sesiones de plasmaféresis que recibieron los pacientes fue de 4.77 ± 1.2 (rango de 3 a 7 sesiones). El peso promedio fue de 59.58 ± 6.99 Kg (rango de 46 a 67 Kg) y la talla fue de 1.60 ± 0.07 m (rango de 1.50 a 1.74 m). Los valores basales antes de la plasmaféresis de marcadores séricos de laboratorio fueron creatinina de 3.26 ± 1.63 mg/dl (rango de 1.1 a 6.2 mg/dl); la urea promedio fue de 160.51 ± 62.35 mg/dl (rango de 64.8 a 244.6); el nitrógeno de la urea fue de 75.4 ± 29.66 mg/dl (rango 30 a 115 mg/dl). La depuración de creatinina en orina de 24 horas basal (antes de la plasmaféresis) fue de 17.11 ml/min (rango de 9.32 a 27.93 ml/min) con una albuminuria promedio de 7.04 g/24 h (rango 0.47 a 20.2 g/24 h). Se tomaron registros séricos de laboratorio posteriores al término de las sesiones de plasmaféresis, 20 días después al último recambio plasmático, con resultados de creatinina de 2.05 ± 1.30 mg/dl (rango 0.96 a 4.3); urea de 116.04 ± 63.17 mg/dl (rango de 15 a 195 mg/dl); nitrógeno ureico de 54.45 ± 29.13 mg/dl (rango de 9 a 91 mg/dl). Los controles urinarios posteriores reportaron depuración de creatinina en orina de 24 horas de 32.7 ml/min (rango de 19.09 a 59.56 ml/min) con albuminuria de 5.33 g/24 h (rango de 0.08 a 9.36 g/24 h). (Tabla 1 y gráfica 1).

Los pacientes recibieron tratamiento previo con esteroides e inmunosupresores, a los 9 pacientes (100%) se les administró metilprednisolona y ciclofosfamida, 2 (22%) recibieron azatioprina, 1 (11%) micofenolato de mofetilo, 1 (11%) rituximab y 3 (33%) terapia sustitutiva de la función renal con hemodiálisis antes y durante las sesiones de plasmaféresis. (Tabla 2 y gráfica 2).

La mayor comorbilidad que presentaron los pacientes fue la hipertensión arterial sistémica, en 5 de ellos (56%), el resto de las comorbilidades correspondieron a neumonitis 1 (11%), hipotiroidismo 1 (11%), neumonía adquirida en la comunidad 1 (11%), neumonía asociada a ventilador 1 (11%) y vasculitis de sistema nervioso central 1 (11%). (Tabla 3 y gráfica 3). La actividad orgánica de la patología de fondo (lupus eritematoso sistémico) afectó a nivel renal a los 9 pacientes (100%), mucocutánea 5 (56%), articular 5 (56%), hematológica 3 (33%), serosas 1 (11%) y a sistema nervioso central 1 (11%). (Tabla 4 y gráfica 4).

En relación a los hallazgos en el sedimento del examen general de orina previo al inicio de la plasmaféresis, el 100% de los pacientes presentaron leucocituria y eritrocituria, 6 (66%) presentaron cilindros, de los cuales 4 (66%) tuvieron granulosos, 3 (50%) leucocitarios, y 3 (50%) hialinos, 8 (89%) bacterias, células epiteliales en 5 (56%), levaduras en 2 (22%). De acuerdo a los resultados del sedimento en el examen general de orina posteriores a la plasmaféresis se encontró que disminuyó el conteo de leucocitos en 6 (66%) pacientes, en 2 (22%) aumentaron y en 1 (11%) no hubo modificaciones.

Histopatológicamente se identificaron 6 (66%) pacientes con GMN lúpica clase IV, 1 (11%) clase V y 2 (22%) no contaban con biopsia renal reportándose solamente como de comportamiento clínico clase IV.

DISCUSIÓN

La eficacia de la plasmaféresis en enfermedad renal es controversial. En particular, hay sólo unos pocos estudios controlados prospectivos de plasmaféresis en glomerulonefritis rápidamente progresiva. En general, la plasmaféresis ha sido utilizada en pacientes con GNRP, incluyendo aquellos con glomerulonefritis anti-membrana basal glomerular, nefritis lúpica y glomerulonefritis pauci-inmune. La respuesta al tratamiento con plasmaféresis en pacientes con glomerulonefritis lúpica severa en estudios previos han reportado resultados contradictorios.

Debido a los beneficios de la plasmaféresis en la glomerulonefritis de medias lunas de la anti-MBG, la plasmaféresis se aplica a todas las causas de GNRP. Mientras que los primeros ensayos y series incluyeron todas las causas de GNRP, los ensayos posteriores han excluido anti-GBM. El papel de la plasmaféresis se ha examinado en seis ensayos en glomerulonefritis pauci-inmune y por complejos inmunes y en un solo ensayo en el tratamiento de la glomerulonefritis pauci-inmune. No hay estudios reportados para glomerulonefritis por complejos inmunes de acuerdo a las Guías sobre el uso terapéutico de aféresis en la práctica clínica, evidencia basada en el abordaje de las Aplicaciones de la Comisión de aféresis de la Sociedad Americana de Aféresis de 2007 (últimas en publicarse). En tres de los seis ensayos que estudiaron la glomerulonefritis por complejos inmunes y pauci-inmune no hubo ningún beneficio de la plasmaféresis sobre la terapia estándar en un total de 87 pacientes. Dos estudios mostraron un beneficio en 62 pacientes que eran dependientes de diálisis en el momento de la presentación, y no hubo ningún beneficio en aquellos que presentaban enfermedad leve. La terapia resultó beneficiosa en todos los 14 pacientes en un solo ensayo. Estos ensayos indican que la plasmaféresis puede

ser beneficiosa para pacientes dependientes de diálisis con insuficiencia renal grave; sin embargo, no hay ningún beneficio terapéutico sobre la inmunosupresión en la enfermedad menos grave. El predominio de casos de glomerulonefritis pauci-inmune en estas series pueden explicar estos resultados.

Debido a que tantas enfermedades pueden producir GNRP, las indicaciones adecuadas para plasmaféresis son difíciles de determinar. La plasmaféresis no parece ser beneficiosa en la mayoría de los casos de glomerulonefritis por complejos inmunes. Sin embargo, hay algunos reportes de la eficacia de la plasmaféresis en GNRP debido a la nefropatía por IgA, los cuales incluyen a corto plazo la mejora de la función renal y el retraso en la dependencia de la diálisis. Estudios clínicos aleatorizados de plasmaféresis en la nefritis lúpica no han demostrado beneficio. La plasmaféresis en crioglobulinemia ha tenido éxito en varias series. La categoría III para plasmaféresis fue asignado a esta enfermedad con base en datos limitados disponibles en la literatura.

En base a lo anterior nuestro objetivo era conocer el efecto de la plasmaféresis en el tratamiento de la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria con una intervención que se llevó a cabo por medio de la medición basal y post tratamiento (2 semanas después) en los valores de los marcadores bioquímicos tales como creatinina, urea, nitrógeno de la urea y urinarios como depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 horas, así como sedimento urinario, considerándose como:

Éxito de la Plasmaféresis	}	SI	{	a) Se detuvo el deterioro funcional solamente.
				b) Aumentó la función renal.
		NO	{	Mayor deterioro.

De los 9 pacientes estudiados 7 tuvieron biopsia renal con resultado histopatológico y en 2 no se les realizó biopsia, de los 7 que tuvieron estudio histopatológico 6 reportaron

GMN tipo IV y 1 tuvo GMN tipo V, los 9 con glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria.

De los 7 pacientes que tuvieron diagnóstico histopatológico 5 mostraron mejoría en los niveles de la depuración de creatinina en orina de 24 horas, con aumento de la misma, presentando un nivel basal promedio de 16.66 ml/min y posterior a la plasmaféresis de 34.52 ml/min (107%) (rango de 9.32 a 59.56 ml/min), y de éstos 4 pacientes tuvieron aumento de la albuminuria en la orina de 24 horas con un valor basal promedio de 8.38 g/24 h y posterior de 5.83 g/24 h (con rangos basales de 3.15 a 20.2 g/24 h y postplasmaféresis de 3.33 a 9.36 g/24 h), y sólomente 1 paciente presentó postplasmaféresis disminución de la depuración de creatinina (disminución de 1.88 ml/min, con rango de 22.78 a 20.9 ml/min) con mejoría de la albuminuria en orina de 24 horas (1.56 g/24 h, con valores de 5.57 a 4.01 g/dl), en el seguimiento de este paciente que no presentó mejoría en la depuración de creatinina a los 20 días posteriores a la plasmaféresis se observó que a 3 años mostró aumento de la función renal con aumento de 9.12 ml/min en relación a la última determinación (de 20.9 a 30.02 ml/min), aumento del 43.6%.

Los 2 pacientes que no contaron con diagnóstico histopatológico, reportándose solamente como de comportamiento clínico clase IV, mostraron mejoría en la depuración de creatinina y albuminuria en orina de 24 horas, con un promedio basal de 31.44 ml/min y postplasmaféresis de 65.52 ml/min (108%) en la depuración de creatinina, y disminución de la albuminuria en 4.05 g/24 hrs (28%) de 14.68 a 10.63 g/24 h.

De acuerdo al análisis de las variables se obtienen los siguientes resultados:

- Creatinina:
 - Como grupo hubo disminución promedio del 35.1% en los valores, con rango de 3.26 a 2.05 mg/dl.

- En 7 pacientes hubo mejoría de los valores ya que no presentaron mayor deterioro en un promedio de 41.68% con rango de 26.51 a 15.46 mg/dl.
- En 2 pacientes se detuvo la actividad sin que presentaran mayor deterioro.
- Urea:
 - En 7 pacientes hubo un promedio de mejoría del 39.88% presentando disminución de los valores postplasmaféresis, con rango de 175.4 a 105.64 mg/dl.
 - En 2 pacientes no hubo mejoría en los valores postplasmaféresis.
 - Como grupo hubo mejoría de los valores en un promedio de 7.44% con rango de 160.51 a 116.04 mg/dl.
- Nitrógeno de la urea.
 - En 7 pacientes hubo mejoría promedio del 46.12% en los valores postplasmaféresis, con rango de 82.3 a 44.34 mg/dl.
 - En 2 no hubo mejoría con aumento de los valores postplasmaféresis.
 - Como grupo hubo mejoría promedio del 5.67% con rango de 75.4 a 54.46 mg/dl.
- Depuración de creatinina.
 - Como grupo hubo mejoría promedio del 106.21%, con aumento de los valores de 17.11 a 32.7 ml/min.
 - En 1 paciente no aumentó el valor postplasmaféresis, presentando disminución de 1.88 ml/min del valor basal (8%).
 - En 8 pacientes hubo mejoría promedio del 120.51%, aumentando en 17.41 ml/min del valor basal.

- Albuminuria.
 - En 4 pacientes aumentó desde un 25 hasta 76% con un promedio de deterioro del 43.5%.
 - En 5 pacientes mejoró la proteinuria de un 7 a 83% con un 51.2% de mejoría.
 - Como grupo hubo 9.11% de promedio de mejoría con rango de 7.04 a 5.33 g/24 h. (Tabla 5 y 6)

ESTRATEGIA DE DISEÑO

CONCLUSIONES

- La plasmaféresis disminuye en 35.1% los valores de creatinina sérica en la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria.
- La plasmaféresis disminuye en 7.44% los valores de urea sérica en la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria.
- La plasmaféresis disminuye en 5.67% los valores de nitrógeno de la urea sérico en la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria.
- La plasmaféresis disminuye en 9.11% los valores de albuminuria de 24 horas en la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria.
- La plasmaféresis mejora en 106.21% los valores de depuración de creatinina en orina de 24 horas en la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria, siendo la depuración de creatinina el estudio bioquímico más fidedigno de la función renal con que se cuenta en la clínica.
- Se demostró que la plasmaféresis en la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria es exitosa en un 88% de los pacientes con esta complicación tan grave del lupus eritematoso sistémico y que sólo el 12% de los pacientes no tuvieron éxito con este procedimiento. Lo que permite concluir que la plasmaféresis realizada en los pacientes con los criterios de inclusión propuestos en este trabajo tiene un gran porcentaje de éxito.
- Por lo anterior se propone la plasmaféresis como medida terapéutica de primera elección en la glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva refractaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hricik D, Chung-Park M, Sedor J. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1998;24:888-899.
2. Vinen C, Oliveira D. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003;79:206-213.
3. Zäuner I, Bach D, Braun N, et al. Predictive Value of Initial Histology and Effect of Plasmapheresis on Long-term Prognosis of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Disease* 2002;39:28-35.
4. Braun-Moscovici Y, Furst D. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it?. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:197-204.
5. Arahata H, Migita K, Izumoto H, et al. Successful Treatment of Rapidly Progressive Lupus Nephritis Associated with Anti-MPO Antibodies by Intravenous Immunoglobulins. *Clin Rheumatol* 1999;18: 77-81.
6. Masani N, Imbriano L, D'Agati V, et al. SLE and Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;45:950-955.
7. Pagnoux C. Plasma exchange for systemic lupus erythematosus. *Transfusión and Apheresis Science* 2007;36:187-193.
8. Plasmapheresis in the Treatment of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Therapeutic Apheresis* 1991;(1):366-369.
9. Hotta, O, Kimura T, Taguma Y. Improvements in Treatment Strategies for Patients With Antineutrophil Cytolasmic Antibody-associated Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Ther Apher Dial* 2006;10(5): 390-395.
10. Schneider M. Plasmapheresis: Indications and Techniques. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2000;11(3):315-324.
11. Schlondorff D. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney International* 2008;1-7.

12. Little M, Pusey C. Glomerulonephritis due to antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: An update on approaches to management. *Nephrology* 2005;10:368-376.
13. Harada T, Ozono Y, Miyazaki M, et al. Plasmapheresis in the Treatment of Rapidly Progressive Glomerulonephritis. *Therapeutic Apheresis* 1997;1(4):366-369.
14. Anders H. Diagnosis and Management of Crescentic Glomerulonephritis: State of the Art. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2000;11(3):353-361.
15. Alexopoulos E, Gionanlis L, Papayianni E, et al. Predictors of outcome in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *BMC Nephrology* 2006;7:1-13.
16. Szczepiorkowski Z, Bandarenko N, Kim H, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 2007;22:106-175.
17. Mok C, Wong R, Lai K. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis* 2003;62:799-804.

ANEXOS

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES					
VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	9	17	43	29.11	8.549
Número de sesiones	9	3	7	4.77	1.2018
Peso Kg	9	46	67	59.58	6.9925
Talla m	9	1.5	1.74	1.6	0.0792
Creatinina basal mg/dl	9	1.1	6.2	3.25	1.6312
Urea basal mg/dl	9	64.8	244.6	160.51	62.3457
BUN basal mg/dl	9	30	115	75.4	29.6599
Depuración de creatinina basal ml/min	9	9.32	27.93	17.11	6.17
Albuminuria basal g/24 hrs	9	0.47	20.2	7.04	5.62
Creatinina post mg/dl	9	0.96	4.3	2.04	1.2969
Urea post mg/dl	9	15	195	116.04	63.1728
BUN post mg/dl	9	9	91	54.45	29.1269
Depuración de creatinina post ml/min	9	19.09	59.56	32.7	14.3729
Albuminuria post g/24 hrs	9	0.08	9.36	5.33	2.9494

Gráfica 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

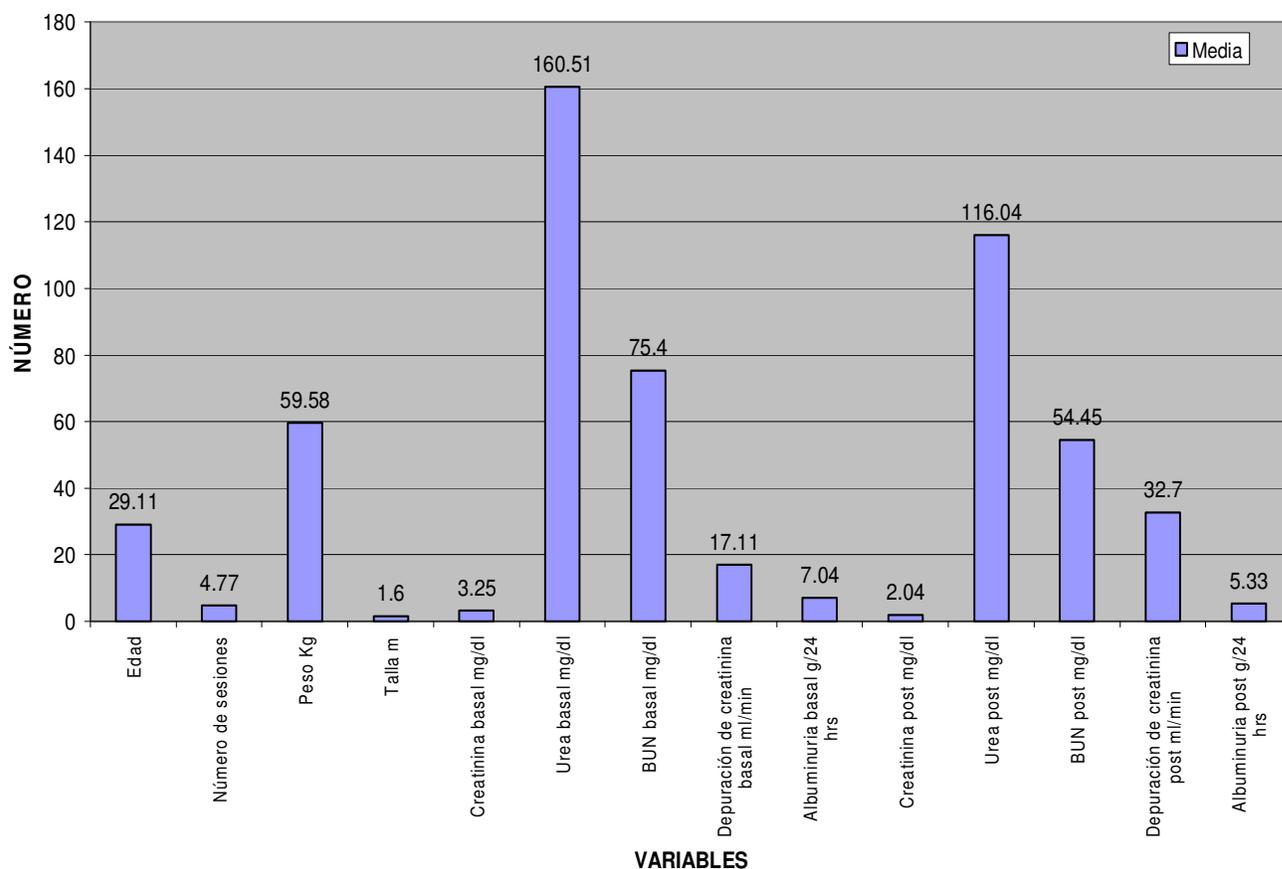


Tabla 2. TRATAMIENTOS PREVIOS		
TIPO	No. de pacientes	% de pacientes
Metilprednisolona	9	100
Ciclofosfamida	9	100
Azatioprina	2	22
Micofenolato de mofetilo	1	11
Rituximab	1	11
Hemodiálisis	3	33

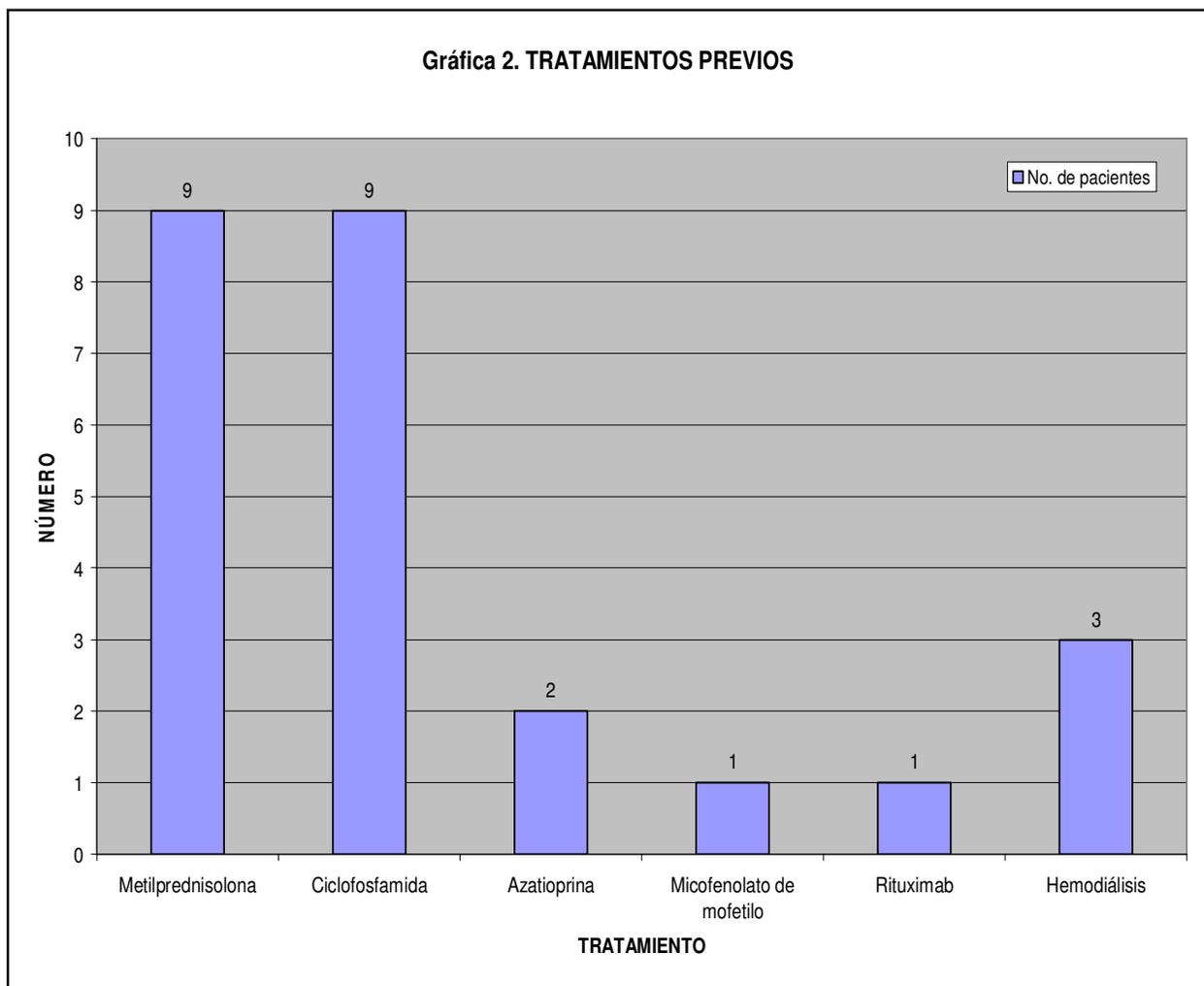


Tabla 3. COMORBILIDADES		
PATOLOGIA	No. de pacientes	% de pacientes
Neumonitis	1	11
Hipertensión arterial sistémica	5	56
Hipotiroidismo	1	11
Neumonía adquirida en la comunidad	1	11
Neumonía asociada a ventilador	1	11
Hemorragia pulmonar	1	11
Vasculitis de SNC	1	11

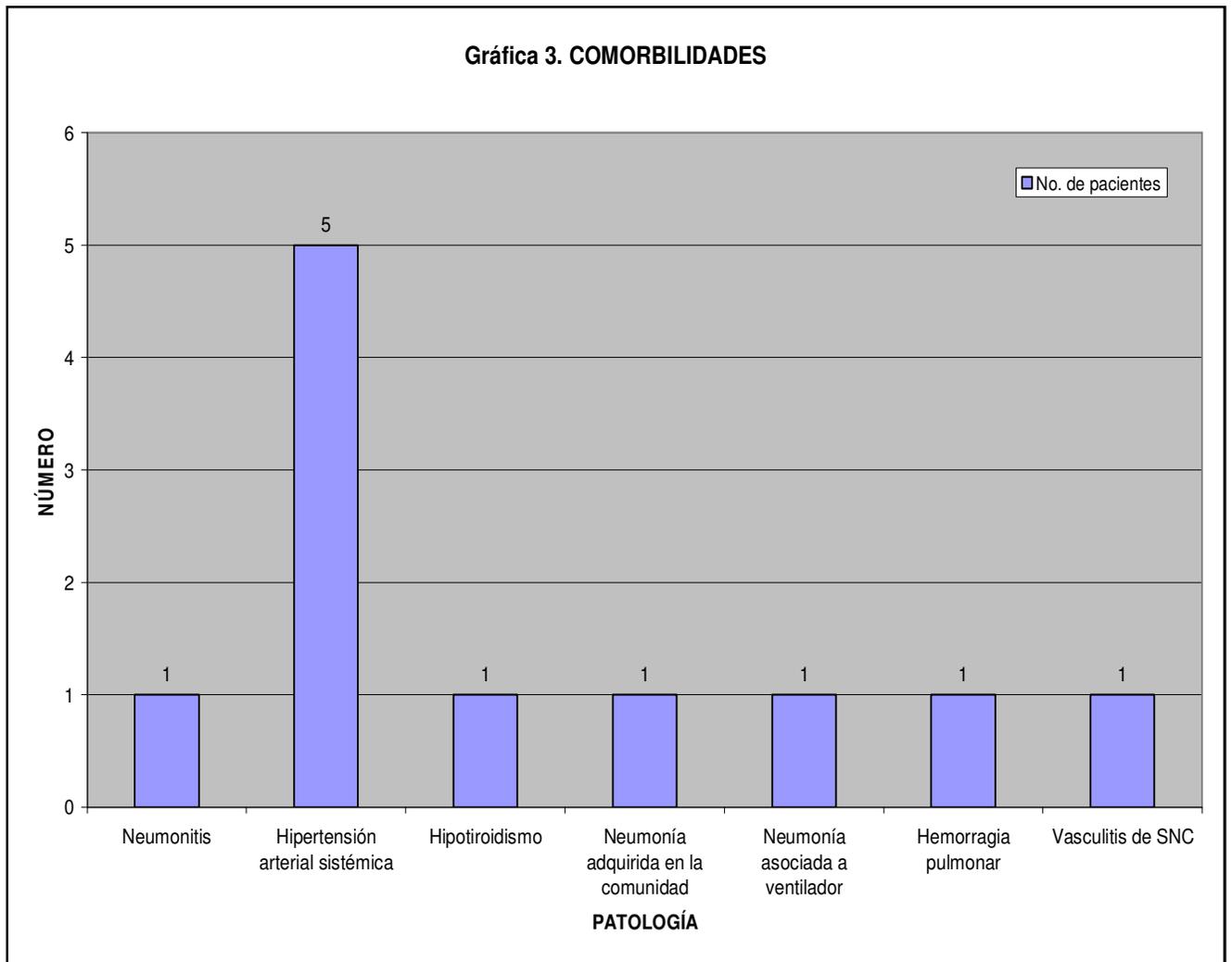


Tabla 4. PATOLOGÍA DE FONDO		
ACTIVIDAD DE LES	No. de pacientes	% de pacientes
Renal	9	100
Mucocutánea	5	56
Articular	5	56
Hematológica	3	33
Serosas	1	11
SNC	1	11

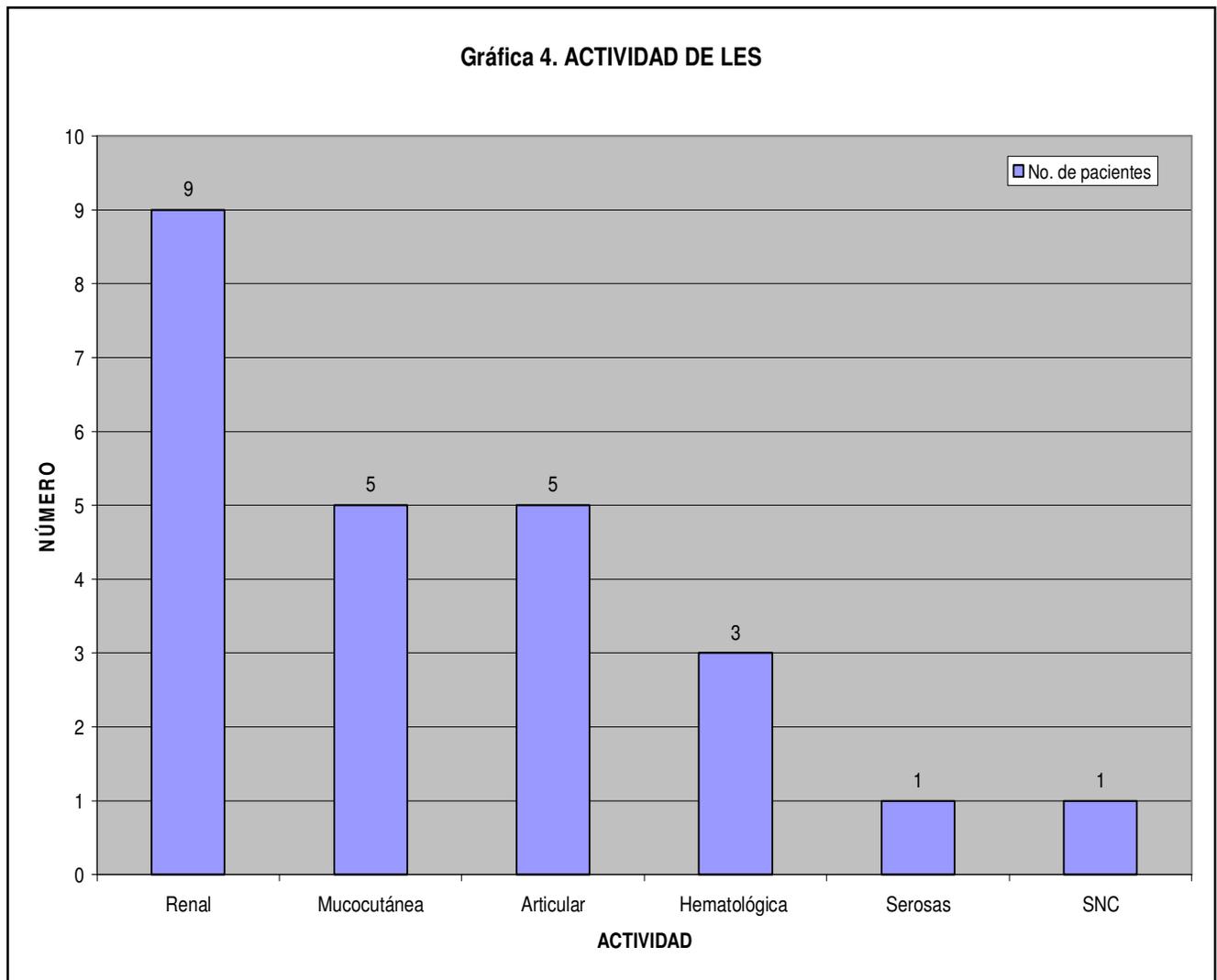


Tabla 5. VARIABLES DE ESTUDIO PRE Y POST PLASMAFÉRESIS Y SEGUIMIENTO EN AÑOS

No.	PRE					POST					SEGUIMIENTO					
	CREATININA BASAL mg/dl	UREA BASAL mg/dl	BUN BASAL mg/dl	DEPURACION DE CREATININA BASAL ml/min	ALBUMINURIA BASAL g/24 h	CREATININA POST mg/dl	UREA POST mg/dl	BUN POST mg/dl	DEPURACIÓN DE CREATININA POST ml/min	ALBUMINURIA POST g/24 h	CREATININA mg/dl	UREA mg/dl	BUN mg/dl	DEPURACIÓN DE CREATININA ml/min	ALBUMINURIA g/24 h	TIEMPO AÑOS
1	1.1	109	51.1	27.93	10.02	1.2	98.2	46	39.03	9.36	0.75	23.5	11	104.68	0	7
2	2.74	238.9	115	17.43	20.2	0.96	15	9	59.56	3.57	0.78	34.9	16.3	73.45	0.08	3
3	1.7	162	75.7	22.78	5.568	1.77	82.9	38.7	20.9	4.01	1.7	94.2	44	30.02	0.22	4
4	4.7	104.9	49	18	4.77	4.3	89.9	42	19.09	5.97	5.32	203.5	95.1	16	4.0	2
5	2.7	214	100	10.87	0.47	1.19	76.2	35.6	19.91	0.08	1.03	41.1	19.2	69.7	0	2
6	2.6	151.9	71	20.4	7.05	1.29	102.7	48	46.4	8.93	0.85	65.7	30.7	51.64	3.07	1
7	4.76	154.5	72.2	10.51	3.15	1.73	193.2	90.3	39.11	5.55	4.2	70	32.7	16.26	1.38	1
8	2.81	64.8	30.3	16.75	4.88	1.73	191.3	89.4	30.64	7.21	6.12	202	94	10.52	5.55	1
9	6.2	244.6	114.3	9.32	7.25	4.26	195	91.1	19.66	3.33	4.65	181.7	84.9	28.2	7.17	1
MED	3.26	160.51	75.40	17.11	7.04	2.05	116.04	54.46	32.70	5.33	2.82	101.84	47.54	48.06	2.18	

TABLA 6. EFECTO DE LA PLASMAFÉRESIS

No.	CREATININA			UREA			BUN			DEPURACIÓN DE CREATININA			ALBUMINURIA		
	CREATININA BASAL mg/dl	CREATININA POST mg/dl	% MEJORÍA	UREA BASAL mg/dl	UREA POST mg/dl	% MEJORÍA	BUN BASAL mg/dl	BUN POST mg/dl	% MEJORÍA	DEPURACIÓN DE CREATININA BASAL ml/min	DEPURACIÓN DE CREATININA POST ml/min	% MEJORÍA	ALBUMINURIA BASAL g/24 h	ALBUMINURIA POST g/24 h	% MEJORÍA
1	1.1	1.2	0	109	98.2	10	51.1	46	10	27.93	39.03	39.74	10.02	9.36	7
2	2.74	0.96	65	238.9	15	94	115	9	82	17.43	59.56	241.71	20.2	3.57	83
3	1.7	1.77	0	162	82.9	49	75.7	38.7	49	22.78	20.9	-8.25	5.568	4.01	28
4	4.7	4.3	9	104.9	89.9	15	49	42	14	18	19.09	6.06	4.77	5.97	-25
5	2.7	1.19	56	214	76.2	65	100	35.6	64	10.87	19.91	83.16	0.47	0.08	83
6	2.6	1.29	51	151.9	102.7	33	71	48	32	20.4	46.4	127.45	7.05	8.93	-26
7	4.76	1.73	64	154.5	193.2	-25	72.2	90.3	-25	10.51	39.11	272.12	3.15	5.55	-76
8	2.81	1.73	39	64.8	191.3	-195	30.3	89.4	-195	16.75	30.64	82.93	4.88	7.21	-47
9	6.2	4.26	32	244.6	195	21	114.3	91.1	20	9.32	19.66	110.94	7.25	3.33	55

MEDIA	3.25	2.04	35.11	160.51	116.04	7.44	75.4	54.45	5.66	17.11	32.7	106.20	7.03	5.33	9.11
-------	------	------	-------	--------	--------	------	------	-------	------	-------	------	--------	------	------	------