

Influencia de la infección de vías urinarias no complicada en la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con nefritis proliferativa difusa lúpica

Juan Manuel Miranda^a, Lucero Mendoza^a, Luis Javier Jara^a y Ulises Ángeles^b

^aDepartamento de Reumatología. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. México, DF. México.

^bDepartamento de Epidemiología Clínica. Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF. México.

Objetivo: Determinar si la infección de vías urinarias (IVU) es un indicador de retraso en el tratamiento inmunodepresor y de recaída renal en pacientes con nefritis lúpica.

Pacientes y métodos: Se analizó a pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa que recibieron tratamiento con ciclofosfamida intravenosa durante, al menos, 6 meses. Al cabo de ese tiempo se realizó un seguimiento prospectivo asignando a los pacientes a uno de 2 grupos: grupo I (pacientes que durante el seguimiento desarrollaron IVU), y grupo II (grupo control, pacientes sin infección). Se evaluaron bimestralmente la función renal y el número de recaídas durante un año de seguimiento. Para el análisis estadístico, se emplearon la prueba de la t de Student, la prueba de la χ^2 , el test de Fisher (cuando se requiera) y el análisis bivariado.

Resultados: Se incluyó a 50 pacientes, 25 en cada grupo. Los casos del grupo I correspondieron a IVU no complicada. La edad promedio fue de $30,07 \pm 8,15$, y el 82% eran mujeres. El uropatógeno descrito con más frecuencia fue *Escherichia coli* (73%). La presencia de IVU determinó la interrupción temporal del tratamiento en 19 casos (76%), mientras que en el grupo sin IVU esto ocurrió sólo en 3 pacientes (12%), por otras causas, como leucopenia grave, hipersensibilidad y síntomas gastrointestinales graves (*odds ratio* = 23,22; intervalo de confianza del 95%, 5,26-105,1; $p = 0,001$). Durante el año de seguimiento, en el grupo I, el 90,9% alcanzó la remisión parcial en los primeros 3 meses de seguimiento y el 35% logró la remisión completa después de un año; en el grupo II, los porcentajes de remisión fueron del 85 y el 63%, respectivamente. En el grupo I se observó un incremento en la albuminuria ($p < 0,05$), persistencia de

hipocomplementemia y títulos elevados de anticuerpos anti-ADN. En este grupo se encontraron 18 exacerbaciones y en el grupo control, 9.

Conclusiones: En pacientes con nefritis lúpica proliferativa difusa, la presencia de IVU no complicada se asocia a un retraso en el tratamiento inmunodepresor y a un incremento en las recaídas renales.

Palabras clave: Nefritis lúpica. Infección urinaria. Lupus eritematoso sistémico. Recaída renal.

Influence of non-complicated urinary tract infection on renal relapses in proliferative lupus nephritis

Objective: In patients with proliferative lupus nephritis treated with IV cyclophosphamide, analyze urinary tract infection (UTI) as a cause of treatment delay and renal relapses, compared with lupus nephritis patients without infection.

Patients and methods: We studied SLE patients (ACR criteria) with renal biopsy showing nephritis class IV. All patients received monthly intravenous cyclophosphamide (CYC) treatment during 6 months. Thereafter patients were assigned to 2 groups: patients who developed UTI, and those who did not; renal function tests, UTI and renal relapses were bimonthly evaluated during one year (follow-up period). To analyze data, t student test, χ^2 , Fisher exact (when appropriate), and bivariate analysis, were performed.

Results: We studied 50 patients, 25 with UTI (Group I) and 25 without UTI (G-II). The mean age was 30.07 ± 8.15 years, 82% were female. *E. coli* was the pathogen most frequently isolated (73%). UTI (G-I) was the cause for treatment delay in 19 cases (76%), compared with 3 patients (12%) in G-II whose treatment was delayed because of some other causes (severe leucopenya, hypersensibility and gastrointestinal side effects) (OR 23.22, 95% CI, 5.26-105.1; $P=001$). During the follow up, 90.9% of patients in G-I reached partial or complete renal remission within 3 months,

Correspondencia: Dr. J.M. Miranda Limón.
Departamento de Reumatología. Hospital de Especialidades.
Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social.
Seris esq. Zaachila, Col La Raza, Azcapotzalco 02990. México, DF. México.
Correo electrónico: jmmlimon@prodigy.net.mx

Manuscrito recibido el 6-6-2006 y aceptado el 5-12-2006.

but only 35% maintained remission after the year of follow up. Meanwhile, patients in G-II had complete and partial renal remission of 85% and 63%, respectively. In the first group we observed persistent albuminuria ($P < 0.05$), low complement levels and high anti-dsDNA titers. Renal flares were present in 18 patients in G-I and 9 in G-II.

Conclusions: UTI in lupus nephritis patients has a negative impact. It leads to delayed CYC therapy and to a higher renal flare rate.

Key words: Lupus nephritis. Urinary tract infection. Systemic lupus erythematosus. Renal relapse.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades sistémicas autoinmunitarias y durante muchos años se ha considerado el modelo clásico de la enfermedad, resultado del daño tisular causado por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos^{1,2}. Se desconoce su etiología; sin embargo, se ha demostrado que la disfunción inmunitaria celular y humoral es la base de la fisiopatología de esta enfermedad³. Existen diversos factores que influyen en el curso y el pronóstico de la nefritis lúpica. En diversos estudios, se considera que la creatinina elevada es un factor predictivo de evolución hacia la insuficiencia renal. La edad avanzada, la hipoalbuminemia, la hipertensión arterial y las enfermedades asociadas también pronostican una mala evolución de la función renal. La creatinina sérica es el único parámetro que, de forma aislada, ha demostrado tener una importante consistencia en el pronóstico a largo plazo. Por el contrario, en algunos estudios se ha señalado que los marcadores de actividad inmunológica (complemento y anticuerpos anti-ADN) son predictores de insuficiencia renal crónica, aunque los resultados de estos últimos datos no se han reproducido de forma uniforme, tal vez reflejando la capacidad de las terapias utilizadas para alterar dichos parámetros. Algunos autores han destacado que los pacientes de menos de 23 años tienen una posibilidad mayor de desarrollar deterioro renal, lo mismo que los pacientes varones, aunque estos hallazgos no se han confirmado. En la valoración de la biopsia renal se ha destacado que son factores de mal pronóstico la glomerulonefritis proliferativa difusa (GNPD), los criterios histológicos de actividad grave y los cambios crónicos irreversibles. Estudios recientes han identificado nuevos factores ligados al desarrollo de nefropatía, que son potencialmente modificables, como la hipertensión, el colesterol, el tabaco y la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos^{2,4-7}.

Las complicaciones del tratamiento inmunodepresor, principalmente las infecciones, incrementan la morbi-

mortalidad en este grupo de pacientes. Las infecciones son una complicación frecuente en pacientes con LES; se han descrito entre 50 y 150 episodios por cada 100 pacientes/año⁴, y algunos reportes han descrito que son una causa frecuente de admisión hospitalaria e incluso de muerte en estos pacientes⁸. La infección de vías urinarias (IVU) es la causa más frecuente de infección; los agentes comúnmente involucrados son adquiridos en la comunidad (80-90%) y el más frecuente es *Escherichia coli*. Son escasos los estudios que analizan su probable influencia en el desarrollo de la enfermedad^{8,9}, por lo que decidimos analizar la influencia de las infecciones urinarias en el retraso del tratamiento y en la frecuencia de las recaídas renales en pacientes con nefritis lúpica que recibían tratamiento inmunodepresor con ciclofosfamida.

Pacientes y métodos

Se analizó a pacientes que reunían 4 o más criterios de clasificación propuestos por la ACR para el diagnóstico de LES¹⁰. Se determinó la actividad de la enfermedad mediante la escala de valoración de actividad del LES (SLEDAI)¹¹ y el índice de daño mediante la escala de valoración del índice de daño en LES (SLICC)¹². En todos los pacientes se realizó biopsia renal y sólo se seleccionaron para el estudio quienes tenían nefropatía lúpica de clase IV. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con pulsos de ciclofosfamida intravenosa mensual durante, al menos, 6 meses. En los pacientes con estas características se formaron 2 grupos: pacientes con y sin IVU. Para la conformación del grupo con IVU, se definió a los pacientes con infección de vías urinarias como aquellos que presentaban uno de los siguientes criterios: a) IVU complicada: en caso de IVU de repetición, con signos y síntomas de tracto urinario alto, alteración anatómica o funcional, en pacientes inmunocomprometidos y resistencia a antimicrobianos; b) bacteriuria asintomática: en caso de 2 cultivos positivos con más de 100.000 colonias, en ausencia de sintomatología urinaria; c) IVU de repetición: 3 o más episodios de IVU en un año; d) bacteriuria con piuria: para el presente estudio, consideramos que había IVU no complicada ante la presencia de bacteriuria con piuria y un paciente que hubiese requerido tratamiento antimicrobiano a juicio del médico tratante, aun en ausencia de urocultivo.

Se excluyó a pacientes embarazadas, con insuficiencia renal crónica (creatinina sérica mayor de 2 mg/dl, en 2 determinaciones diferentes, registradas con, al menos, un mes de diferencia) y en tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis). Se definió nefritis activa como la presencia de proteinuria > 1 g en 24 h, presencia de eritrocituria, cilindriuria, disminución del 30% en la depuración de creatinina en orina

de 24 h e incremento de creatinina sérica de más del 30% en relación con la basal.

La evaluación de la función renal (examen general de orina, creatinina sérica, depuración de creatinina y albúmina en orina de 24 h) se realizó en todos los pacientes cada mes, durante los primeros 6 meses (período de inducción) y, después, cada 2 meses, hasta el término del seguimiento de 18 meses.

La respuesta a tratamiento se definió como *a*) completa (creatinina con un incremento no mayor del 30% del valor más bajo durante el tratamiento, proteinuria menor de 1 g al día, ausencia de cilindros celulares y menos de 10 eritrocitos por campo; los 3 datos anteriores durante, al menos, 6 meses, y además sin tratamiento inmunodepresor y con prednisona igual o menor de 10 mg al día), y *b*) parcial (creatinina con incremento no mayor del 50% del valor más bajo durante el tratamiento, durante al menos 6 meses sin tratamiento inmunodepresor, independientemente de la proteinuria o del sedimento).

Las exacerbaciones se definieron con los siguientes criterios:

1. *Exacerbación después de la respuesta completa:* *a*) exacerbación proteinúrica: aumento de la proteinuria a más de 2 g diarios (con creatinina estable y sedimento urinario inactivo); *b*) exacerbación nefrítica ligera: reaparición de cilindros celulares o más de 10 eritrocitos por campo, aumento de la proteinuria de menos de 2 g diarios y creatinina estable; *c*) exacerbación nefrítica moderada: reaparición de cilindros celulares o más de 10 eritrocitos por campo; aumento de la proteinuria de más de 2 g diarios y creatinina estable, y *d*) exacerbación nefrítica grave: reaparición de cilindros celulares o más de 10 eritrocitos por campo, aumento de la creatinina de más del 30% del valor durante la respuesta completa, con independencia del valor de proteinuria.

2. *Exacerbación después de la respuesta parcial:* *a*) exacerbación proteinúrica: aumento de la proteinuria mayor de 2 g diarios, sin cambio en el sedimento urinario y con creatinina normal (aumento menor del 30% del valor en el momento de la estabilización), y *b*) exacerbación nefrítica ligera: aumento del número de cilindros celulares o más de 10 eritrocitos por campo, si el valor basal era menor de 10 eritrocitos por campo, o el doble de eritrocitos por campo de la basal, si ésta era de más de 10 eritrocitos por campo.

3. *Exacerbación nefrítica moderada:* aumento del número de cilindros celulares, aumento de la proteinuria a más de 2 g/día, sin incremento de la creatinina a más del 30% de la basal.

4. *Exacerbación nefrítica grave:* aumento en el número de cilindros celulares con incremento en la creatinina de más del 30% de la basal, con independencia de la proteinuria.

Tratamiento de la nefritis

Todos los pacientes se trataron con ciclofosfamida, a dosis de 0,5 a 1 g/m² de superficie corporal, mensualmente, durante 6 meses, y bimestralmente, durante un año. Se determinó la dosis acumulada y el tiempo de administración de la ciclofosfamida por vía intravenosa en pulsos mensuales, y la dosis diaria promedio (en los 6 meses previos) de prednisona. Para su inclusión en el presente estudio, sólo se consideró a los pacientes que completaron el período de inducción de remisión (6 meses) y que, al cabo de éste, habían mostrado remisión de la nefritis. El período de estudio comprendió el período de mantenimiento (del mes 6 al 18). Se excluyó a los pacientes que no habían alcanzado la remisión después del tratamiento de inducción, que a juicio del clínico requirieron continuar con pulsos mensuales de ciclofosfamida o que requirieron otro inmunodepresor.

Evaluación clínica y seguimiento

En la evaluación inicial se obtuvieron datos demográficos, como la edad y el sexo, los antecedentes ginecoobstétricos y las comorbilidades, como hipertensión arterial, dislipemia, litiasis renoureteral, antecedente de alteraciones de la estática pelviana y obesidad. Cada mes, durante 6 meses, y en forma bimensual, durante 12 meses, se obtuvieron los datos de la citología hemática completa, la química sanguínea completa, las pruebas de funcionamiento renal, los anticuerpos anti-ADN y los valores de complemento sérico. Se determinó el número y el tipo de recaídas renales durante el período de estudio de acuerdo con lo expuesto anteriormente. Se registró el retraso en el tratamiento con pulsos de ciclofosfamida intravenosa y su causa. Se definió como retraso en el tratamiento la interrupción en la aplicación programada de un pulso de ciclofosfamida, diferido, durante al menos 2 semanas, en relación con la fecha de aplicación propuesta inicialmente. Para el presente análisis, sólo se consideraron los retrasos atribuidos a IVU para conformar el grupo I, que se comparó con pacientes con características demográficas, clínicas y de tratamiento similares, sin IVU.

El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central. El análisis bivariado incluyó diferencias entre medias, mediante la prueba de la *t* de Student, y las diferencias entre proporciones, mediante prueba de la χ^2 . Se calcularon las medidas de asociación.

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Cumple con las normas de declaración de Helsinki de 1964, revisada posteriormente por la Asamblea Médica Mundial de Tokio, en 1975, Venecia, en 1983, Hong Kong, en 1989, y en la XLVIII Asamblea de Somerset West, Sudáfrica, en 1996. De igual manera, se apega al reglamento de la

TABLA 1. Datos demográficos, bioquímicos, inmunológicos e histopatológicos basales. Los resultados son homogéneos, al comparar los 2 grupos de estudio

Variable	Grupo I: casos (IVU)			Grupo II: controles			p
	Media	Mediana	DE	Media	Mediana	DE	
<i>Características del paciente</i>							
Edad	31,3	28	11,5	30,2	29	8,3	0,97
Evolución de LES (años)	5,9	4	4,7	7,3	5	5,7	0,52
Evolución de la nefropatía	2,4			2,1			
<i>Características de la afección</i>							
SLEDAI basal	29,2	30	9,8	29,3	29	8,9	0,80
SLICC basal*	0,7	0	0,9	1,4	1	1,4	0,03
Índice de actividad	8,2	8	4,3	8	7,5	3	0,74
Índice de cronicidad	3	3	1,2	3,5	3	1,5	0,33
<i>Función renal</i>							
Urea	49	42	25,9	59,4	39,5	47,9	0,83
BUN	23,2	19	13,7	31,3	25	19,6	0,15
Creatinina	1,2	1	0,8	1,2	1	0,7	0,89
Deprivación creatinina	63,4	52	37,8	72,1	59	50,5	0,51
Creatinina urinaria	70,8	66	34,3	68,5	67	36,1	0,65
Albuminuria/24 h	2,5	2,1	2,0	2,9	1,9	2,5	0,74
Volumen urinario	1.479,5	1.320	606,6	1.783	1.500	968,7	0,33
<i>Estudios inmunológicos</i>							
Título de anticuerpos antinucleares	352	160	380,7	293,9	320	188,2	0,574
Anticuerpos anti-ADN	40,4	20	62,3	53,0	40	60,6	0,139
Complemento 3	54,3	57	26,4	62,2	50,5	33,6	0,655
Complemento 4	7,3	7	5,3	8,9	8	6,0	0,347
Anticuerpos anticardiolipina IgM	3,0	3,5	1,2	2,8	4	1,4	0,784
Anticuerpos anticardiolipina IgG	3,1	4	1,1	3,1	4	1,1	0,974

DE: desviación estándar; LES: lupus eritematoso sistémico; SLEDAI: escala de valoración de actividad del LES; SLICC: escala de valoración del índice de daño en LES.

Ley General de Salud y a los reglamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social, en materia de investigación en salud.

Resultados

Análisis demográfico

Se estudió a 50 pacientes con LES y GNPD (clase IV de la Organización Mundial de la Salud [OMS]), documentada mediante biopsia renal; 41 pacientes (82%) mujeres y 9 (18%) varones. La edad promedio fue de $31,3 \pm 11,5$ años. El promedio de duración de la enfer-

medad fue de 5,9 años y el de la nefritis, de 2,3 años (2,4 frente a 2,1 años, en los grupos I y II, respectivamente). Los resultados de las pruebas de función renal basales fueron similares en ambos grupos; las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas. Los datos de actividad y de daño crónico del LES fueron similares y no hubo diferencia significativa en los estudios inmunológicos. Los índices histopatológicos de actividad y cronicidad en las biopsias renales también fueron similares (tabla 1).

Los resultados del estudio de sedimento urinario no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Como era de esperar, hubo un mayor número de pacientes que tuvieron bacteriuria y piuria en el

TABLA 2. Resultados promedios de la evaluación de la función renal y de los estudios inmunológicos, y comparación entre los grupos de estudio

Variable	Pacientes con IVU y retraso terapéutico (n = 19)		Pacientes sin IVU y sin retraso terapéutico (n = 22)		p
	Media	DE	Media	DE	
Creatinina sérica (mg/dl)	1,04	0,66	0,8	0,32	0,32
Urea (mg/dl)	46,9	19,6	34,0	9,2	0,12
Depuración de creatinina 24 h (ml/min)	83,9	37,1	88,2	22,07	0,37
Albuminuria (g/24 h)	2,2	3,9	1,5	1,7	0,05
Cilindruria	1,95	0,57	1,80	0,39	0,056
Hematuria	1,90	0,22	1,60	0,22	0,031
C3	50,4	28,8	93,3	11,54	0,079
C4	8,8	6,7	16,3	7,5	0,074
Anti-ADN	45	19,4	15	7,07	0,44

DE: desviación estándar; IVU: infección de vías urinarias.

En la tabla 3 se observa una tendencia de deterioro de la función renal y de actividad sistémica de la enfermedad en el grupo de pacientes que tuvieron que interrumpir temporalmente la aplicación de pulsos de ciclofosfamida debido a la presencia de infección de vías urinarias.

grupo I. Algunos pacientes del grupo control presentaron bacteriuria y piuria; sin embargo, en estos pacientes el urocultivo fue negativo, no se observó sintomatología urinaria y no se requirió tratamiento antimicrobiano. Algunos pacientes del grupo I tuvieron más de un episodio de IVU a lo largo del año de seguimiento, por lo que hubo más cultivos positivos (34) que pacientes en este grupo.

En el grupo I, hubo 34 episodios de infección, ya que en algunos pacientes se observó más de una IVU durante el seguimiento: se encontró un episodio de IVU en 18 pacientes, 2 episodios infecciosos en 6 pacientes y un paciente tuvo 4 episodios de IVU. El uropatógeno aislado con más frecuencia fue *E. coli* (73%), *Klebsiella* (11,8%), *Acinetobacter* (8,8%) y *Candida albicans* (5,9%).

Retraso en el tratamiento y relación con la IVU

Veintidós pacientes presentaron retraso, durante al menos 4 semanas, del tratamiento con ciclofosfamida. La presencia de IVU determinó la interrupción temporal en 19 casos (76%), en tanto que en el grupo sin IVU, 3 pacientes (12%) tuvieron retraso en el tratamiento por motivos no infecciosos: leucopenia grave, hipersensibilidad y síntomas gastrointestinales (*odds ratio* [OR] = 23,22; intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,26-105,2; $p < 0,001$). En 2 pacientes, el retraso fue durante un mes, y en un caso se interrumpió durante 2 meses.

Para el análisis de los resultados al término del seguimiento, en cada paciente se obtuvo el promedio de los diferentes valores de la función renal y de los estudios inmunológicos que se realizaron durante el año de se-

guimiento (al menos 4 determinaciones por paciente), y posteriormente se obtuvo el promedio de cada grupo. El resultante por grupo se muestra en la tabla 2.

Entre los 25 pacientes del grupo I, 19 tuvieron retraso en el tratamiento por IVU; se observó una elevación de la creatinina en 8 de ellos (promedio de $1,04 \pm 0,66$ mg/dl). En el grupo II, 2 pacientes tuvieron una elevación de creatinina (media, $0,8 \pm 0,32$; $p = 0,324$). Esta tendencia se observó también en la urea ($46,9 \pm 19,6$ frente a $34,6 \pm 9,2$ mg/dl; $p = 0,126$), y en la depuración de creatinina de 24 h ($83,9 \pm 37,1$ frente a $88,2 \pm 22$ ml/min; $p = 0,83$). Hubo aumento en la albuminuria de 24 h en todos los pacientes del grupo I y en el 89% de los pacientes del grupo II (promedio, $2,2 \pm 3,9$ frente a $1,5 \pm 1,7$ g/24 h; $p < 0,05$). Los resultados del análisis del sedimento urinario mostraron una mayor frecuencia de cilindruria en los pacientes del grupo I, en comparación con los del grupo II ($1,95 \pm 0,57$ frente a $1,8 \pm 0,39$; $p = 0,05$), lo mismo que hematuria ($1,9 \pm 0,22$ frente a $1,6 \pm 0,22$; $p < 0,03$). Los exámenes inmunológicos mostraron la misma tendencia de mayor actividad de la enfermedad en los pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento. Los valores de complemento fueron más bajos en los pacientes del grupo I, al compararlos con los del grupo II (C3 de $50,4 \pm 28,8$ frente a $93,3 \pm 11,4$, y C4 de $8,8 \pm 6,7$ frente a $16,3 \pm 7,5$). A pesar de las diferencias numéricas, dichos valores no alcanzaron significación estadística ($p = 0,79$ y $0,74$, respectivamente). De igual manera, los títulos de anticuerpos anti-ADN fueron positivos en un 94% de los pacientes del grupo I, en contraste con un 67% del grupo II, con un promedio de $45 \pm 49,9$ frente a $15 \pm 7,07$ U; $p = 0,44$ (tabla 3).

TABLA 3. Tipo de respuesta al término del seguimiento en pacientes con y sin infección urinaria que tuvieron retraso en la administración del tratamiento

Tipo de respuesta al tratamiento	Pacientes con IVU y retraso terapéutico (n = 19)		Pacientes sin IVU y sin retraso (n = 22)	
	n	Porcentaje	n	Porcentaje
Parcial	13	68,4	7	31,8
Completa	6	31,5	15	68,1

IVU: infección de vías urinarias.

En la tabla se observa como en los casos con infección la respuesta fue parcial en la mayoría de los casos, en tanto que la respuesta al tratamiento fue completa con más frecuencia en los pacientes que no tuvieron infección.

Tipo de respuesta y exacerbaciones en relación con el retraso o no del tratamiento

Al término del período de seguimiento (mes 18), se evaluó la respuesta (parcial o completa, de acuerdo con lo expuesto anteriormente). Se encontró que en el grupo de pacientes con IVU, en 19 se observó retraso terapéutico. En ellos, en 13 la respuesta fue parcial y en 6, completa. En el grupo de pacientes sin IVU, sólo en 3 hubo retraso; entre los 22 en quienes no hubo retraso en el tratamiento, en 7 la respuesta fue parcial y en 15, completa (tabla 3). Estos datos enfatizan que la respuesta al tratamiento es más satisfactoria en tanto que se puede cumplir con los esquemas terapéuticos propuestos, y viceversa: la presencia de IVU produce interrupciones en el tratamiento con la consecuente falta de respuesta adecuada.

Durante el seguimiento, se observaron 27 episodios de exacerbaciones; 18 se presentaron en los pacientes del grupo con IVU y 9 en el grupo control. La distribución por grupos de acuerdo con el tipo de exacerbación fue la siguiente: proteinúricas, 5 y 7 ($p = 0,32$); nefríticas leves, 6 y 1 ($p = 0,12$); nefrítica moderada, 1 y 0 ($p = 0,78$), y nefríticas graves, 6 y 1 ($p = 0,37$), en los grupos I y II, respectivamente.

Discusión

El LES es el prototipo de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas. La afección renal es una de las manifestaciones más comunes y graves. Se presenta hasta en el 75% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. El amplio espectro de manifestaciones renales incluye desde formas asintomáticas ("lupus silente") hasta formas de curso agresivo, como la glomerulonefritis rápidamente progresiva. La GNPD es la clase histopatológica más grave y, por tanto, con el peor pronóstico, por lo que puede ocasionar insuficiencia renal crónica hasta en el 50% de los casos a los 10 años de

haber iniciado la afección. Por tal motivo, requiere un tratamiento inmunodepresor agresivo. Durante muchos años, la ciclofosfamida intravenosa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la nefritis lúpica grave, ya que preserva la función renal a largo plazo. Sin embargo, la terapia con ciclofosfamida intravenosa se asocia a complicaciones como mielosupresión, cistitis hemorrágica, fallo ovárico prematuro y un mayor riesgo de infecciones, a las que son susceptibles las pacientes con LES^{2,3}, debido a las anomalías en la citotoxicidad mediada por células T, a la disminución de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma, y a defectos en la quimiotaxis y fagocitosis por los macrófagos, y las células polimorfonucleares. Los sitios más frecuentes de infección son la piel, las vías respiratorias altas y el tracto urinario bajo¹³. Se reconoce, por una parte, que las infecciones urinarias son frecuentes en las pacientes con nefritis lúpica, que por este motivo reciben ciclofosfamida intravenosa y, por otra, que son frecuentes las exacerbaciones de la nefritis, aun en las pacientes que reciben este régimen terapéutico¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, no se ha analizado suficientemente el impacto de la infección urinaria en el retraso en la administración de la ciclofosfamida y en la posible consecuencia de exacerbaciones renales. En la literatura médica existen diversos estudios de los factores que pueden influir negativamente en el curso de la nefropatía, como la creatinina elevada al inicio de la enfermedad, la hipoalbuminemia, la hipertensión arterial, los datos histopatológicos de actividad grave o de cronicidad. Algunos estudios indican también la presencia de anticuerpos anti-ADN y la disminución del complemento y, recientemente, se ha indicado que los anticuerpos anticardiolipina podrían ser un factor de mal pronóstico. Las enfermedades asociadas también pronostican una mala evolución de la función renal. En este último grupo, podría incluirse a las enfermedades intercurrentes, como las infecciones, entre las cuales, además de las IVU, destacan las infecciones de vías respiratorias altas y bajas, y las infecciones por herpes zoster.

En este trabajo, no nos propusimos describir la frecuencia de complicaciones y/o de infecciones por el tratamiento con ciclofosfamida, sino analizar prospectivamente a un grupo de pacientes con nefritis lúpica que hubieran recibido ciclofosfamida intravenosa durante, al menos, 6 meses en el momento de la inclusión en el estudio. Identificamos a 25 pacientes con episodios de IVU durante el año de seguimiento y los comparamos con 25 controles con las mismas características clínicas y terapéuticas, pero sin infección. Encontramos que, con más frecuencia, la presencia de IVU se asociaba a retraso en la aplicación de los pulsos de ciclofosfamida y, en consecuencia, con mayor frecuencia de exacerbaciones renales.

La participación de la IVU y su relación con el retraso en el tratamiento ha sido poco discutida, debido a que,

con frecuencia, se da por sentado que las infecciones, de cualquier origen, conducen a una reactivación de la nefritis lúpica. En el caso de las IVU, esa observación se refiere principalmente a las infecciones urinarias complicadas, de repetición o las que requieren de hospitalización, pero no se analizan los casos de bacteriuria con piuria, que obligan al clínico a administrar tratamiento antimicrobiano ambulatorio y, con frecuencia, a retrasar el tratamiento inmunodepresor. En nuestra serie, ningún paciente fue hospitalizado debido a la presencia de IVU.

En los 50 pacientes que describimos, los datos demográficos y las características clínicas de la enfermedad son similares a lo previamente comunicado¹⁷. En nuestra clínica de nefritis lúpica, utilizamos el esquema terapéutico con ciclofosfamida recomendado por los National Institutes of Health (NIH)¹⁸. Se identificó a 25 pacientes que habían recibido, al menos, 6 pulsos mensuales y que presentaron, al menos, un episodio de IVU, y se compararon con 25 pacientes con similares características demográficas, clínicas y terapéuticas. Al igual que lo comunicado en la literatura médica^{4,13,19}, nuestras pacientes tuvieron infecciones que pudieron tratarse como en la consulta externa, y ninguna requirió tratamiento en hospitalización. *E. coli* fue el microorganismo aislado con más frecuencia (73%), y con mucha menor frecuencia se describió la presencia de *Klebsiella* (11,8%), *Acinetobacter* (8,8%) y *C. albicans* (5,9%). Petri y Genovese¹⁹ identificaron *E. coli* y *Klebsiella* en más del 50% de los casos¹³. La mayor frecuencia de *E. coli* en nuestros casos probablemente se deba a una mayor frecuencia de infecciones en el área genital insuficientemente atendidas. La frecuencia del contacto sexual y las alteraciones de la estática pelviana son otros factores de riesgo para IVU repetida^{7,20}.

En el presente trabajo, se identificó a pacientes con IVU y éstos se parearon con pacientes con similar enfermedad y tratamiento, pero sin IVU. Por este diseño, no podemos establecer la prevalencia de infección en nuestros casos. Sin embargo, diversos estudios^{21,22} han atribuido al tratamiento inmunodepresor un importante factor de riesgo. No es posible establecer con precisión la frecuencia de IVU no complicada en un paciente con nefritis lúpica, ya que la mayoría de los estudios en la literatura médica relacionados con el tratamiento de esta afección se refieren, al describirla, a las complicaciones graves²³ y no se hace mención de otras enfermedades intercurrentes que pueden interferir con el tratamiento y, por tanto, alterar el curso de la nefritis. En el presente trabajo, encontramos que el retraso en la administración de ciclofosfamida fue más frecuente en las pacientes con IVU (76%) y que dicha interrupción temporal se hizo evidente de manera significativa en variables clínicas de evaluación de la nefritis, tales como la albuminuria de 24 h y la hematuria. La misma tendencia se observó en los otros parámetros de la nefritis, incluyen-

do los inmunológicos, pero sin que las diferencias con el grupo control fueran estadísticamente significativas. Es probable que, al aumentar el tamaño de la muestra, pudiera alcanzarse un nivel de significación respecto a estas variables. Sin embargo, la diferencia es clara y estadísticamente significativa al comparar el retraso terapéutico entre los grupos con y sin IVU (OR = 23,22; IC del 95%, 5,26-105,1; p = 0,001). Coincidiendo con el anterior planteamiento, diversos estudios^{21,22,24-26} indican que los pacientes que no completan el esquema de ciclofosfamida intravenosa, por infección u otras causas, como el embarazo o la falta de adherencia terapéutica, tienen mayor riesgo de progresión de la nefropatía, así como que los parámetros bioquímicos e inmunológicos mejoran con un adecuado tratamiento inmunodepresor^{27,28}.

Las exacerbaciones de la nefropatía después del tratamiento con ciclofosfamida intravenosa se ha descrito en rangos muy amplios, del 27 al 66%^{14-16,18,24}. Esta variabilidad puede explicarse por el diferente tiempo de seguimiento y por la diversidad de los esquemas terapéuticos, y es probable que otros factores, como la presencia de infecciones intercurrentes, también favorezcan la frecuencia de las exacerbaciones. Si consideramos el grupo total de 50 pacientes que aquí comunicamos, la frecuencia de exacerbaciones está en el rango descrito en la literatura médica internacional (56%). Al analizarlos por separado, en el grupo sin IVU que mantuvo el tratamiento regularmente, el porcentaje de exacerbaciones (32%) fue mucho menor que en los casos con retraso en el tratamiento debido a IVU (81%), que claramente excede el rango comunicado en la literatura médica.

Tomando en consideración los datos aquí descritos, creemos necesario enfatizar la búsqueda y el registro de acontecimientos adversos en los ensayos clínicos de tratamiento de la nefritis proliferativa lúpica que, como la IVU no complicada, pueden incidir negativamente en el curso de esta afección.

Bibliografía

- Huon DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, et al. Renal involvement in Systemic Lupus Erythematosus: a study of 180 patients from a single center. *Medicine*. 1999;78:148-66.
- ElHaemi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: Incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus*. 2003;12:692-6.
- Cortés-Hernández J, Ordi-Rios J, Labrador M, Segarra A, Tovar JL, Balada E, et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus*. 2003;12:287-96.
- Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheum*. 2003;15:528-34.
- Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Alonso J, Luna JD, Tallada M, Martínez-Brocal P. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:431-7.
- Graham JC, Galloway A. ACP Best Practice 167: The laboratory diagnosis of urinary tract infection. *J Clin Pathol*. 2001;54:911-9.
- Krieger J. Urinary tract infections: what's new?. *J Urol*. 2002;168:2351-8.
- Gordon D, Groutz A. Evaluation of female lower urinary tract symptoms: overview and update. *Curr Opin Obstetrics Gynecol*. 2001;13:521-7.

9. Mauragani CP, Moutsopoulos HM. Lupus nephritis: current issues. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:795-8.
10. Mok C, Tze C, Chan K. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus Glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2559-68.
11. Stam WE, Hooton TM. Current concepts: Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 1993;329:1328-34.
12. Lliang L, Yang X, Zhan Z, Ye Y, Yu X. Clinical predictors of recovery and complications in the management of recent-onset renal failure in Lupus Nephritis: a Chinese experience. *J Rheumatol.* 2004;31:701-6.
13. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1992;19:1559-65.
14. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P, Sánchez L, Jiménez-Balderas J, Fraga A. Infection in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus.* 2001;10:505-10.
15. Illei G, Austin H, Crane M, Collins L, Gorrley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001;135:248-57.
16. Mok CC. Cyclophosphamide for severe Lupus Nephritis: Where are we now?. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3748-50.
17. Mok C, Wong RWS, Lai KN. Treatment of severe proliferative lupus nephritis: the current state. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:799-804.
18. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheumatic Dis Clin N Am.* 1994;20:213-42.
19. Illei GG, Takada K, Paokin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long term follow-up of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002;46:995-1002.
20. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination in patients with lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996;125:549-57.
21. Ciruelo E, De La Cruz J, López I, Gómez-Reino JJ. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2028-34.
22. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet.* 1992;340:741-5.
23. Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C. Nephritic flares are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int.* 1996;50:2047-53.
24. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FE, Boleitis JM, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000;57:258-64.
25. Tan EM, Cohen AS, Fries, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1,982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-7.
26. Bombardier C, Gladman D, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEIDAI, a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35:630-40.
27. Gladman D, Glinzer E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz E, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39:363-9.
28. Miranda-Limón JM, Mendoza L, Saavedra MA. Tratamiento inmunosupresor en pacientes con glomerulonefritis lúpica. Revisión de eventos adversos. *Reumatol Clin.* 2006;2:313-21.