

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

NEFRITIS TIFICA

(Estudio prospectivo de setenta y dos casos
de Fiebre Tifoidea diagnosticados bacteriológicamente
en el Hospital Roosevelt)

MARIA LUCRECIA DEL CARMEN DURAN SOTO

GUATEMALA, NOVIEMBRE DE 1984

PLAN DE TESIS

Página

I.	TITULO	
II.	INTRODUCCION	1
III.	JUSTIFICACION	3
IV.	OBJETIVOS	5
V.	HIPOTESIS	7
VI.	MATERIAL Y METODOS	9
VII.	ANTECEDENTES	13
VIII.	PRESENTACION DE RESULTADOS	23
IX.	ANALISIS DE RESULTADOS	35
X.	CONCLUSIONES	37
XI.	RECOMENDACIONES	39
XII.	RESUMEN	41
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	43

NEFRITIS TIFICA

(Estudio prospectivo de setenta y dos casos de Fiebre Tifoidea
diagnosticados bacteriológicamente en el Hospital Roosevelt.)

INTRODUCCION

La Nefritis es una manifestación de daño renal que indica la existencia de una lesión difusa de túbulos, tejido intersticial, glomérulos y vasos sanguíneos.

La Nefritis asociada a Fiebre Tifoidea es una entidad aún no bien definida, aunque se ha descrito que es una enfermedad mediada por complejos inmunes con consumo de complemento.

El propósito de este trabajo, es determinar la incidencia de Nefritis en pacientes con Fiebre Tifoidea, para lo cual se tomó una población de setenta y dos pacientes con diagnóstico bacteriológico de Fiebre Tifoidea. A los pacientes que presentaron hipertensión arterial (P/A mayor de 140/90 mm Hg), retención de urea (mayor de 40 mg%) y creatinina (mayor de 1.5 mg%), alteración del sedimento urinario (proteinuria, hematuria microscópica y cilindruria), se le efectuó medición del complemento sérico y biopsia renal, con el objeto de establecer si las características clínicas observadas son secundarias a Nefritis Tífica, efectuando para ello una correlación clínico-histológica. Se pudo establecer que en los casos con mayores manifestaciones clínicas es en donde se encontraron los cambios histológicos más prominentes.

Es importante recordar que el diagnóstico de procesos mediados por complejos inmunes se efectúa en un alto porcentaje por microscopía electrónica e inmunofluorescencia.

JUSTIFICACION

El estudio se realizó para establecer si la hipertensión arterial, alteraciones del sedimento urinario, la retención de urea y creatinina, y los niveles bajos de complemento sérico en pacientes con fiebre Tifoidea, son secundarios a daño renal por complejos inmunes circulantes, y la frecuencia con que esta patología se presenta haciendo una relación clínico-histológica.

OBJETIVOS

- Establecer la frecuencia con que la Nefritis Tífica se presenta en los pacientes con Fiebre Tifoidea.
- Detectar si la hipertensión arterial, las alteraciones del sedimento urinario, la retención de urea y creatinina, tienen relación con alguna lesión renal en los pacientes con Fiebre Tifoidea.
- Establecer los niveles de complemento sérico en pacientes con diagnóstico de Fiebre Tifoidea que presentan síntomas y/o signos de afección renal.
- Establecer la relación entre la hipocomplementemia en Nefritis Tífica y las alteraciones del sedimento urinario (Hematuria, microscópica, proteinuria y cilindruria).
- Establecer la relación entre la hipocomplementemia en Nefritis Tífica y niveles elevados de creatinina.
- Establecer la relación entre niveles bajos de complemento sérico y anomalías encontradas en biopsia renal.

HIPOTESIS

La Nefritis Tífica es una complicación frecuente de la Fiebre Tifoidea.

MATERIAL Y METODOS

A todos los pacientes que ingresaron por el servicio de Emergencia y Consulta Externa del Departamento de Medicina del Hospital Roosevelt con historia clínica de Fiebre Tifoidea, se les efectuó diagnóstico bacteriológico de la misma por medio de Hemocultivo y Mielocultivo.

Se tomó una muestra de setenta y dos pacientes con Fiebre Tifoidea diagnosticada bacteriológicamente, quedando excluidos del estudio pacientes menores de doce años, pacientes embarazadas, pacientes con alteraciones del tiempo de protrombina, pacientes que presentaron abdomen agudo al momento de su ingreso, pero que al resolverse médica o quirúrgicamente el caso fueron seguidos con controles de orina, creatinina y urea para incluirseles en el estudio.

Todos los pacientes se siguieron intrahospitalariamente durante dos semanas, y por consulta externa posteriormente; se les efectuó examen general de orina, urea y creatinina; esto se efectuó durante tiempo indefinido hasta que desaparecieron los signos y síntomas de afección renal (proteinuria, hematuria microscópica, cilindruria, urea y creatinina elevados). Además se estableció si los pacientes no presentaban paludismo concomitante con Fiebre Tifoidea, efectuándoseles para ello tres gotas gruesas seriadas, excluyéndose del estudio los que estuvieron positivos.

A todos los pacientes se les efectuó a su ingreso examen general de orina, urea y creatinina; efectuándoseles posteriormente controles veinticuatro y cuarenta y ocho horas después de su ingreso. Por no haber tiempo estandarizado de los pacientes para ingresar al hospital, y por ser cada paciente un caso individual, no se estableció un día promedio de la evolución clínica para tomar los cultivos y demás muestras de laboratorio.

Las muestras de orina, fueron muestras aisladas, tomándose la

primera muestra de la mañana, previa limpieza de genitales externos y descartando la primera orina, toma el vuelo; las muestras de sangre para urea y creatinina fueron tomadas en ayunas; la presión arterial se tomó por la mañana antes de que los pacientes se levantaran y efectuaran algún ejercicio.

A los pacientes que presentaron por lo menos una de las siguientes características: hematuria microscópica, (hemoglobinuria mayor de dos cruces; eritrocituria, mayor de dos eritrocitos por campo), albuminuria (arriba de 150 mg%), cilindruria (regular cantidad), creatinina arriba de 1.5 mg%, nitrógeno de urea arriba de 40 mg% o hipertensión arterial por lo menos en tres tomas aisladas (valores mayores de 140/90); se les efectuó medición de complemento sérico (C'3 de 80 a 140 mg%, C'4 de 20 a 50 mg%, efectuándose por el método de inmunodifusión radial o Técnica de Macini; este se efectuó tomando 10 cc de sangre coagulada, la cual fué procesada en la siguiente forma: se prepararon 3 ml de agar purificado a temperatura de 40°C se añadió 5 ml de reactivo para C'3 y C'4; se agitó suavemente, depositándolo posteriormente en un portaobjetos corriente (con solución adhesiva) dejando que se solidificara el agar y refrigerándolo posteriormente por veinticuatro horas. Se hizo el patrón para las tres muestras, colocando en cada pozo un estandar correspondiente empezando desde el más alto colocando luego las muestras de sangre. Se colocaron en una cámara húmeda, refrigerándolas otras veinticuatro horas; se procedió a leer con la regla adecuada el diámetro de los estandares y muestras anotando los resultados; se trazó en papel milimetrado la curva, para leer luego los resultados).

Las biopsias renales fueron efectuadas por el Nefrólogo del Hospital Roosevelt. Previo a efectuarse las biopsias se les efectuó tiempo de protrombina y placas simple de abdomen para evaluar el tamaño de las sombras renales.

Se efectuaron tres biopsias post-mortem, las que se llevaron a cabo por la fuerte sospecha de Nefritis Tífica, la cual se comprobó

por medio de evolución clínica, hemocultivos, laboratorios y anatomía patológica.

Por carecer de medios para efectuar inmunofluorescencia, todas las biopsias se analizaron únicamente por microscopía de luz.

Luego se procedió a reunir los datos de los pacientes que presentaron alteraciones en los parámetros establecidos para el estudio. Para la tabulación se tomó edad, sexo, lugar de procedencia, alteraciones del sedimento urinario, niveles de creatinina sérica, niveles de complemento sérico y resultado histológico de las biopsias renales. Posteriormente se procesaron los datos y se efectuó análisis de resultados.

ANTECEDENTES

La Fiebre Tifoidea, es un problema de gran trascendencia en los problemas de salud en Guatemala y de otras partes del mundo.

Es una enfermedad sistémica aguda, resultante de la infección con *Salmonella Typhi*. La enfermedad es un ejemplo clásico de la enfermedad causada por *Salmonella*. (4, 7, 11)

La disminución en la incidencia ha coincidido con el mejoramiento de las condiciones socioeconómicas de algunos países, aunque sigue ocurriendo en los lugares en donde los servicios sanitarios son subóptimos. (4, 6, 9)

La puerta de entrada de *Salmonella Typhi* es el tubo intestinal, los bacilos penetran al epitelio del intestino, llegando a los linfáticos pequeños y a los linfáticos mesentéricos en donde penetran a las células mononucleares dentro de las cuales se multiplican. Cuando se presentan los síntomas hay bacteriemia, la cual se ha considerado es la causa de las manifestaciones clínicas, concomitante a la diseminación sistémica de los bacilos. (4, 7)

Los microorganismos suelen circunscribirse a las placas de Peyer de ileon, en donde originan tumefacción de los folículos linfoides, llegando a producir en ocasiones úlceras. Las alteraciones presentes en el sitio primario de la infección también ocurren en el bazo, hígado, miocardio y ganglios linfáticos. (7, 11, 14) En el riñón, se ha descrito tumefacción y degeneración de las células epiteliales de los túbulos contorneados distales (4), así como lesiones hepatobiliares, osteoarticulares y neurológicas. (4, 14)

Salmonella Typhi puede aislarse de hemocultivo y Mielocultivo en un ochenta y cinco por ciento de los casos durante la primera y segunda semana de la enfermedad; durante la segunda y tercera semana se ha aislado en cincuenta a sesenta y ocho por

ciento; en coprocultivos, en menos de diez por ciento durante la segunda y tercera semana, y en urocultivo se ha aislado *Salmonella* Typhi en menos del cinco por ciento durante la tercera y cuarta semana. (4, 7, 10)

En mil novecientos ochenta y tres, en el Departamento de Microbiología del hospital Roosevelt datos aún no publicados indican que de doscientos ochenta y tres pacientes con Fiebre Tifoidea, se aisló *Salmonella* Typhi en Urocultivos en un solo caso, y en Coprocultivos en ocho casos; de lo cual se deduce que estos cultivos son de poca utilidad en el diagnóstico de Fiebre Tifoidea.

Volhard y Fahr, refieren qué en la Glomerulonefritis Proliferativa Focal hay cierto número de glomérulos que presentan anormalidades, mientras el resto permanece normal. (9) La Glomerulonefritis Proliferativa Focal se caracteriza por la aparición de hematuria macro o microscópica en el punto culminante de un proceso infeccioso, regularmente no suele encontrarse Hipertensión Arterial, ni edemas periféricos. La retención de productos nitrogenados (Nitrógeno de urea y creatinina) sucede cuando la oliguria es un componente de una infección severa con trastornos hidroelectrolíticos. La orina contiene cantidades muy pequeñas de Albúmina, pero en el sedimento hay eritrocitos, leucocitos, cilindros granulares y hialinos; el pronóstico es excelente con la desaparición de la Hematuria al cabo de pocos días, aunque en ocasiones la hematuria puede persistir durante períodos más prolongados. (9)

Ellis describió las características de la Glomerulonefritis Proliferativa Focal, mencionó un grupo de treinta y cinco pacientes con hematuria en el momento culminante de la infección, en once de los pacientes hubo recurrencia y se consideró que se trataba de una Glomerulonefritis Proliferativa Aguda, En dos pacientes apareció albuminuria persistente con presión arterial elevada en fases avanzadas y muerte por Uremia. (9)

Fishberg, analizó la Glomerulonefritis Proliferativa Focal y

describió hematuria, proteinuria y cilindruria, sin edema ni hipertensión durante el transcurso de diversas infecciones, tenía la impresión de que la lesión se debía a la acción de los microorganismos directamente sobre el riñón, entre los diversos estados infecciosos estaban las infecciones estreptocócicas de garganta, piel y útero, neumonía, fiebre tifoidea, paludismo y fiebre recurrente (9). Las alteraciones patológicas incluían hemorragias en el espacio capsular glomerular, con focos de proliferación endotelial, aumento de los leucocitos y tumefacción de los capilares del ovillo glomerular. (9)

Bates y colaboradores, practicaron biopsia renal en diez pacientes jóvenes en los que se encontró hematuria o proteinuria, sin que se presentaran como regla general hipertensión o edema. Las biopsias demostraron que en la mayoría de los casos, los glomérulos eran normales, pero algunos tenían semilunas o hialinización. Se observaron eritrocitos en los espacios capsulares y luces tubulares indicando que había existido daño glomerular. (9)

Berger y Hinglas, encontraron en un estudio efectuado que: En la Biopsia renal algunas veces el tejido intersticial no presentaba anormalidades en los casos leves, pero pueden existir linfocitos y células plasmáticas en los pacientes que poseen daño más extenso. (9) Los hallazgos de microscopía por inmunofluorescencia demostraron la presencia de inmunoglobulinas en todos los glomérulos en biopsias renales de pacientes con Glomerulonefritis Proliferativa Focal. (9)

Morel Maronger y colaboradores, resumen la distribución de inmunoglobulinas en diferentes formas de Glomerulonefritis Proliferativa Focal. La presencia de inmunoglobulinas con una distribución difusa podría interpretarse en varias formas. En primer lugar pueden considerarse que demuestra la naturaleza difusa potencial de diversos estados. En segundo lugar, podría indicar que los depósitos han sido absorbidos por el mesangio y que en este sitio son inócuos e incapaces de provocar una gran reacción. Los factores que determinan la localización de los depósitos son complicados, pero

es evidente que el tamaño de los complejos es de gran importancia. (6, 9, 11, 12, 16, 17)

En los casos de Glomerulonefritis Proliferativa Focal, estudios por técnica de inmunofluorescencia la IgG y el C3 tenían una distribución mesangial difusa, mientras que los depósitos localizados de las asas podrían ser paralelas a la intensidad de las alteraciones inflamatorias. (9, 16, 17)

En las enfermedades sistémicas mediadas por complejos inmunes existe disminución del complemento sérico. (9, 16)

Los mecanismos inmunes pueden iniciar daño renal; otros componentes de la respuesta inflamatoria son importantes en la patogénesis de la enfermedad glomerular, estos incluyen la activación del sistema de Complemento, la alteración del sistema de coagulación, y la generación de otros mediadores de la inflamación. De especial y general importancia en la patogénesis de la enfermedad glomerular es el Sistema de Complemento. Este sistema es activado por la interacción de anticuerpos ó complejos antígeno-anticuerpo. La vía clásica del Complemento no solo en el producto final es capaz de producir lisis celular, sino también los intermediarios del daño e inflamación del tejido. La vía alterna es la responsable de los diferentes tipos de Glomerulonefritis Humana. (16)

Los complejos dotados de ciertas propiedades físicas, quedan atrapados dentro de la membrana basal glomerular porque ésta es una capa filtrante relativamente gruesa, sujeta a un gradiente de alta presión; se cree que el mesangio acumula directamente ciertos tipos de complejos circulantes. El tipo patogénico de Complejo puede formarse en cantidades pequeñas y fijarse tan rápidamente en el glomérulo que resulta imposible detectarlo en la circulación. Los complejos suelen ponerse de manifiesto por la inmunofluorescencia en forma de depósitos de inmunoglobulinas, complemento y antígeno. La localización precisa depende de la correlación con los hallazgos obtenidos por microscopía electrónica, pueden hallarse por lo regular

depósitos densos con esta técnica o por medio de procedimientos especiales, como la técnica de inmunoferritina. Cuando los complejos son exclusivamente de localización subepitelial, la proliferación de células mesangiales o endoteliales y la acumulación neutrófila regularmente faltan o son mínimas y la anomalía principal observada histológicamente es el engrosamiento de la pared capilar. En algunos casos los inmunocomplejos pueden hallarse casi completamente limitados en las paredes mesangiales. En tales casos los signos de daño glomerular son menores ó faltan a juzgar por las preparaciones histológicas habituales ó pruebas de laboratorio usuales. (9, 11)

En todas las formas de Glomerulonefritis por Complejos inmunes la acumulación de inmunoglobulinas y complemento es irregular y granular, en contraste con el patrón lineal a lo largo de la membrana basal glomerular. (11)

El mecanismo por el cual los inmunocomplejos produce lesiones glomerulares ocurre cuando un antígeno inyectado localmente se combina con un anticuerpo circulante para formar inmunoprecipitados dentro y alrededor de las paredes de los pequeños vasos (9, 11, 16)

El estudio de tejido renal por medio de inmunofluorescencia y microscopía electrónica ha revelado que diversas enfermedades se asemejan mucho a modelos experimentales establecidos. Las biopsias renales además de brindar pruebas acerca de mecanismos patogénicos ha permitido un considerable aumento del número de formas reconocidas de glomerulonefritis. Dentro de las enfermedades conocidas con alteración de los mecanismos inmunológicos, tenemos enfermedades de causa conocida como la Glomerulonefritis Postestreptocócica, Glomerulonefritis asociada a otras enfermedades bacterianas, incluyendo enfermedades neumocócicas y estafilocócicas, Endocarditis bacteriana, Sífilis secundaria; Glomerulonefritis asociada a Malaria y Fiebre Tifoidea. Además, enfermedades glomerulares asociadas con enfermedades sistémicas de etiología desconocida y

enfermedades por anticuerpos anti membrana basal glomerular. (11)

Mc Intosh, nos describe a la Glomerulonefritis Proliferativa Focal como una enfermedad que resulta de la formación de complejos antígeno-anticuerpo soluble en la circulación y con subsecuentes depósitos a nivel glomerular. Este es el factor patogénico más común de las enfermedades renales inmunológicas y ha sido implicado en glomerulonefritis postestreptocócica, Lupus Eritematoso, glomerulonefritis membranosa, Endocarditis infecciosa y otras formas de Nefritis como las secundarias a Fiebre Tifoidea, Paludismo y otros tipos de enfermedades bacterianas. El mismo autor refiere que los datos que sugieren depósitos glomerulares por complejos inmunes circulantes pueden causar enfermedad renal y dentro de estos tenemos:

- 1o. La demostración de Inmunoglobulina y C3, y en algunos casos, antígenos específicos en los capilares glomerulares en casos de nefritis.
- 2o. La similitud de modelos inmunopatológicos desarrollados en animales de Laboratorio y enfermedad en humanos.
- 3o. Demostración de anticuerpos en enfermedades renales y de antígenos específicos.
- 4o. Recurrencia de la enfermedad renal.

También nos demuestra que en el tejido obtenido en los pacientes por medio de biopsia renal, se ha logrado identificar complejos inmunes por inmunofluorescencia con patrones granulares que contienen inmunoglobulina y complemento en la membrana basal glomerular y en el mesangio, y por microscopía electrónica ha demostrado depósitos electrodensos en la membrana basal glomerular, epitelio o mesangio. La inmunofluorescencia y la microscopía electrónica generalmente están bien correlacionadas, sin embargo hay excepciones a esta generalización. Ha sido posible detectar la

presencia de complejos antígeno-anticuerpo en el suero de algunos pacientes. Cuando se conoce el antígeno responsable de la enfermedad, es posible algunas veces detectar el anticuerpo específico a nivel renal. También el antígeno puede ser localizado a este nivel por inmunofluorescencia si un anticuerpo específico es conjugado con fluoroceína. (12, 16)

Rheingold en 1977 reportó un caso de enfermedad renal asociado a Fiebre Tifoidea, en dicho paciente sus exámenes de laboratorio fueron reportados como normales, excepto urea y creatinina que se encontraban ligeramente elevados, además había hematuria microscópica; en el Hemocultivo se aisló *Salmonella Typhi*. (13)

Sitprij, efectuó biopsias renales a tres pacientes con diagnóstico de Fiebre Tifoidea; estos pacientes no tenían evidencia clínica de enfermedad renal, únicamente moderada y transitoria proteinuria en dos pacientes; la función renal era normal todos los pacientes; Glomerulonefritis por Complejos Inmunes con Depósitos de inmunoglobulinas, principalmente IgG y C3 se vieron en todos los pacientes. *Salmonella* con antígeno Vi, también se estableció en las paredes de los capilares glomerulares. La presencia de Glomerulonefritis por Complejos inmunes en pacientes con Fiebre Tifoidea puede pasarse por alto frecuentemente por la ausencia de manifestaciones clínicas; los casos que requieren atención clínica son por lo general aquellos con clara evidencia de manifestaciones renales. La proteinuria en síndromes febriles no es específica de la fiebre per-se, sino regularmente es secundaria a la enfermedad básica. En Fiebre Tifoidea la Glomerulonefritis se ha reportado varias veces. Se ha efectuado biopsias renales en pacientes con fiebre tifoidea que no presentaron evidencia clínica en enfermedad renal, pero en todos se encontró glomerulonefritis por complejos inmunes detectados por inmunofluorescencia. Esta asociación puede ser común pero indetectada, por haber ausencia de síntomas renales. (23) En su estudio Sitprij encontró que las lesiones glomerulares fueron básicamente similares; había proliferación focal y leve de las células

mesangiales, con incremento de la matriz mesangial, la membrana basal glomerular fué normal. Las luces tubulares e intersticiales no fueron observadas. Estudios por inmunofluorescencia demostraron depósitos granulares de IgG, trazas de IgG y C3 en el área mesangial y en la pared capilar. Depósitos de fibrina y fibrinógeno no pudieron ser observados. Antígeno Vi fué demostrado como antígeno glomerular, apareciendo con depósitos granulares finos en el área mesangial y a lo largo de las paredes capilares. La segunda biopsia en un paciente cuatro meses después demostró remisión completa. La erradicación del antígeno tifoideo por antibioterapia deja una completa resolución de la lesión. (18)

Fairman y colaboradores estudiaron un paciente con Fiebre Tifoidea quién en diferentes ocasiones presentó manifestaciones clínicas severas, que incluyeron: Hepatitis Tífica, Trombocitopenia Sintomática, Fallo Renal Agudo con hallazgos histológicos que sugieren Nefritis Tífica. (5)

Hasta la fecha no hay en nuestro medio estudios en los que se especifique claramente los hallazgos histológicos que nos den una clasificación definitiva del tipo de lesión renal asociada a Fiebre Tifoidea; únicamente se sabe que la fiebre Tifoidea presenta proteinuria, hematuria y cilindruria; lo cual está relacionado con daño renal propiamente dicho, asociado a hipocomplementemia. (2) Y no con el proceso febril como se creía antiguamente. (2, 13, 15)

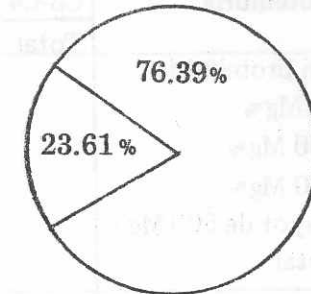
En Guatemala, en 1981, la Dra. Vilma Castañeda, llegó a la conclusión de que la albuminuria es un proceso que se presenta frecuentemente en la Fiebre Tifoidea, y que su probable causa sea una lesión específica de Glomerulitis Tífica mediada a través de Consumo y Depósito de Complemento, y que la intensidad de la fiebre así como su duración no juega un papel decisivo en la presencia o no de albuminuria.

A la fecha no hay ningún estudio que relacione el tiempo de evolución con la presencia de anomalías del sedimento urinario,

elevación de urea y creatinina e hipocomplementemia en pacientes con Fiebre Tifoidea.

Figura No. 1.

Relación del total de pacientes con Fiebre Tifoidea, con el número de pacientes que presentaron manifestaciones sugestivas de Nefritis Tífica.



Fuente: Boletas de recolección de datos.

Cuadro No. 1

Relación de los niveles de Complemento Sérico, con el número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron hematuria microscópica.

Hematuria Microscópica	C3-C4 Normal		C3-C4. Bajo	
	Total	o/o	Total	o/o
Sin Hematuria				
X				
XX			6	35.29
XXX			11	64.70
Total			17	99.99

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Cuadro No. 2.

Relación de los niveles de Complemento Sérico, con el número de pacientes con sospecha de Nefritis Tífica que presentaron Proteinuria.

Proteinuria	C3-C4 Normal		C3-C4. Bajo	
	Total	o/o	Total	o/o
Sin proteinuria			1	5.88
30 Mg%			1	5.88
100 Mg%			5	29.41
500 Mg%			10	58.82
Mayor de 500 Mg%				
Total			17	99.99

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Cuadro No. 3.

Relación de los niveles de Complemento Sérico, con el número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron Cilindruria.

Cilindruria	C3-C4 Normal		C3-C4 Bajo	
	Total	o/o	Total	o/o
Sin cilindruria			5	29.41
Escasa			3	17.65
Regular			4	23.52
Abundante			5	29.41

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Cuadro No. 4.

Relación del número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron alteraciones de creatinina sérica con los niveles de Complemento.

Complemento Sérico	Creatinina					
	< 1.5 mg%		1.6 - 2.5 mg%		> 2.6 mg%	
	Total	o/o	Total	o/o	Total	o/o
C3-C4 normal						
C3-C4 Bajo	12	70.59	3	17.65	2	11.76

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Cuadro No. 5

Relación del número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron alteraciones de Creatinina Sérica, con la presencia de Hematuria Microscópica.

Hematuria Microscópica SIN HEMATURIA	Creatinina					
	1.5 mg%		1.6 - 2.5 mg%		2.6 mg%	
	Total	o/o	Total	o/o	Total	o/o
X						
XX	6	35.29				
XXX	6	35.29	2	11.76	3	17.75

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Cuadro No. 6.

Relación del número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron alteraciones de la Creatinina Sérica, con la presencia de Proteinuria.

Proteinuria	Creatinina Sérica					
	1.5 mg%		1.6 - 2.5 mg%		2.6 mg%	
	Total	%	Total	%	Total	%
Sin proteinuria	1	5.88				
30 mg%	1	5.88				
100 mg%	4	23.52			1	5.88
500 mg%	6	35.29	3	17.65	2	11.76

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Cuadro No. 7.

Relación del número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron alteraciones en la Creatinina Sérica, con la presencia de Cilindruria.

Cilindruria	Creatinina Sérica					
	1.5 mg%		1.6 - 2.5 mg%		2.6 mg%	
	Total	%	Total	%	Total	%
Sin cilindruria	4	23.52	1	5.88		
Escasa	3	17.65				
Regular	4	23.52				
Abundante	1	5.88	2	11.76	2	11.76

Fuente: Boletas de recolección de datos.

Cuadro No. 8.

Relación del número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron Hematuria Microscópica, con los resultados de Biopsia Renal.

Biopsia Renal	Hematuria Microscópica							
	Sin Hematuria		X		XX		XXX	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
Normal					5	29.41	5	29.41
Anormal *							3	17.65
Sin Biopsia					1	5.88	3	17.65

* Nefritis Tubulointersticial Aguda.

Fuente: Boleta de Recolección de Datos.

Cuadro No. 9.

Relación del número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron Proteinuria, con los resultados de Biopsia Renal.

Biopsia Renal	Sin Proteinuria							
	Sin Proteinuria		30 mg%		100 mg%		500 mg%	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
Normal	1	5.88	1	5.88	3	17.65	5	29.41
Anormal *							3	17.65
No Biopsia					1	5.88	3	17.65

* Nefritis Tubulointersticial Aguda.

Fuente: Boleta Recolección de datos.

Cuadro No. 10

Relación del número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron Cilindruria, con los resultados de Biopsia Renal.

Biopsia Renal	Cilindruria							
	Sin Cilindruria				Escasa			
	Regular		Abundante		Total		Total	
	Total	o/o	Total	o/o	Total	o/o	Total	o/o
Normal	2	11.76	2	11.76	5	29.41	1	5.88
Anormal*							3	17.65
Sin Biopsia	1	5.88	1	5.88	1	5.88	1	5.88

* Nefritis Tubulointersticial Aguda.

Cuadro No. 11

Relación del número de pacientes con sospecha clínica de Nefritis Tífica que presentaron alteraciones de la Creatinina sérica, con los resultados de Biopsia Renal.

Biopsia Renal	Creatinina Sérica					
	1.5 mg%		1.6 - 2.5 mg%		2.6 mg%	
	Tot.	%	Tot.	%	Tot.	%
Normal	9	52.94	1	5.88		
Anormal*			2	11.76	1	5.88
Sin Biopsia	3	17.65			1	5.88

* Nefritis Tubulointersticial Aguda.

Caso No.	Edad	Sexo	P/A	Sedimento Urinario		Hematuria		Cilindruria		Creatinina		N. de Urea		Complemento		Biopsia Renal
				Proteinuria	Hematuria					mg%	mg%	mg%	mg%	C3	C4	
1	37a	m	120/80	500	500	+++	++	+	reg	1.1	1.1	10.0	10.3	58	13	Normal
2	44a	m	140/80	100	30	+++	+	+	reg	1.4	1.1	14.0	10.0	68	18	Normal
3	52a	m	140/80	100	30	+++	+	+	reg	1.2	1.7	11.0	16.0	64	16	Normal
4	18a	m	100/70	500	-	++	++	+	ab	1.1	1.3	12.0	15.0	50	15	Normal
5	22a	m	110/70	30	500	+++	+++	+	reg	1.3	1.5	10.1	11.5	64	16	Normal
6	13a	f	90/60	100	-	++	++	+	esc	1.2	1.2	10.4	10.3	63	16	Normal
7	18a	f	100/60	500	100	+++	+++	+	reg	1.8	1.9	14.3	15.8	68	16	Normal
8	23a	f	90/60	-	-	++	++	+	reg	1.1	1.1	10.2	10	65	18	Normal
9	39a	f	120/80	500	100	++	++	+	reg	1.5	1.5	15.3	15.6	64	18	Normal
10	12a	f	90/60	500	30	++	++	+	reg	1.1	1.3	10.5	11.4	65	16	Normal
11	13a	f	90/60	500	-	++	++	+	reg	1.1	1.3	10.8	11.7	64	16	No Biopsia
12	37a	m	130/80	100	-	+++	++	+	esc	1.0	1.2	10.0	10.4	58	18	No Biopsia
13	33a	f	100/80	500	30	+++	++	+	reg	1.4	1.3	12.8	11.9	58	16	No Biopsia
14	20a	m	110/70	100	-	+++	++	+	ab	2.7	2.4	29.0	25.0	50	16	No Biopsia
15	27a	m	60/40	500	500	+++	+++	-	ab	3.3	4.1	35.0	42.0	50	18	Intersticial
16	43a	m	70/40	500	500	+++	+++	+++	ab	2.4	2.8	25.0	28.0	40	10	Nefritis tubulo
17	63a	m	80/70	500	500	+++	+++	++	ab	2.2	2.0	24.1	20.3	43	15	Intersticial
18	18a	m	100/60	30	-	+	+	-	reg	1.1	1.3	12	15	-	-	Nefritis tubulo
19	17a	m	100/70	100	-	+	+	-	esc	1.3	1.2	15.0	13	-	-	-
20	18a	m	100/70	-	-	+	+	-	reg	1.4	1.3	15.0	10.8	-	-	-
21	19a	m	110/80	-	-	-	-	-	reg	1.1	1.2	11.0	13.0	-	-	-
22	28a	m	110/80	-	-	-	-	-	reg	1.1	1.2	11.1	12.0	-	-	-
23	36a	m	110/80	-	-	-	-	-	reg	1.4	1.4	14.8	14	-	-	-
24	49a	m	140/80	100	-	+	+	-	reg	1.4	1.5	14.0	16	-	-	-
25	17a	m	110/70	100	-	++	++	-	esc	1.1	1.3	11.0	14	-	-	-

Caso No.	Edad	Sexo	P/A	Sedimento Urinario							Creatinina		N. de Urea		Complemento		Biopsia Renal
				Proteinuria	Hematuria	Cilinduria									C3	C4	
26	21a	m	110/80	100	-	-	+	-	-	-	1.4	1.5	14.0	15.0	-	-	-
27	22a	m	110/70	100	100	30	+	-	-	esc	1.3	1.4	12.0	14.5	-	-	-
28	27a	m	120/80	100	-	-	+	-	-	reg	1.4	1.4	14.0	14.3	-	-	-
29	28a	m	120/80	100	-	30	+	-	-	-	1.4	1.0	14.0	10.0	-	-	-
30	28a	m	110/70	-	-	-	-	-	-	-	0.9	1.0	10.1	10.3	-	-	-
31	31a	m	110/80	-	-	-	-	-	-	-	1.1	1.0	11.0	10.0	-	-	-
32	37a	m	140/90	30	-	-	-	-	-	-	1.3	1.5	13.0	15.0	-	-	-
33	38a	m	130/70	30	-	-	+	-	-	esc	1.4	1.5	14.0	15.3	-	-	-
34	12a	f	80/60	100	30	-	+	-	-	-	1.3	1.1	12.0	10.5	-	-	-
35	14a	f	100/60	30	30	-	+	-	-	esc	1.1	1.1	11.3	11.3	-	-	-
36	15a	f	100/60	-	30	-	+	-	-	-	1.1	1.3	11.3	12.5	-	-	-
37	20a	f	100/70	100	-	-	++	-	-	-	1.3	1.4	16.0	16.0	-	-	-
38	22a	f	110/70	-	-	-	-	-	-	-	1.1	1.2	10.3	10.8	-	-	-
39	22a	f	110/70	30	-	-	+	-	-	-	1.2	1.3	10.6	10.9	-	-	-
40	26a	f	110/70	-	-	-	-	-	-	-	1.1	1.2	10.8	11.3	-	-	-
41	41a	f	110/80	-	-	-	-	-	-	-	1.1	1.3	11.0	13.0	-	-	-
42	32a	f	130/80	30	-	-	-	-	-	-	1.0	1.0	10.0	10.0	-	-	-
43	59a	f	140/80	100	-	-	+	-	-	esc	1.1	1.4	11.4	14.0	-	-	-
44	12a	f	90/60	-	-	-	+	-	-	esc	1.2	1.1	10.3	10.1	-	-	-
45	18a	f	110/70	-	-	-	+	-	-	-	1.4	1.0	11.0	10	-	-	-
46	21a	f	100/80	-	-	-	-	-	-	-	1.1	1.1	10.3	10.5	-	-	-
47	23a	f	90/60	-	-	-	-	-	-	-	1.2	1.1	11.0	10.5	-	-	-
48	25a	f	100/70	30	-	-	+	-	-	esc	1.0	1.0	10.3	10.5	-	-	-
49	25a	f	130/80	100	30	30	+	+	-	esc	1.0	1.4	10.0	11.6	-	-	-
50	29a	f	100/70	30	30	30	-	+	-	-	1.2	1.1	11.3	10.5	-	-	-

Caso No.	Edad	Sexo	P/A	Sedimento Urinario							Creatinina		No. de Urea		Complemento		Biopsia Renal
				Proteinuria	Hematuria	Cilinduria									C3	C4	
51	24a	f	110/70	100	-	-	-	-	-	-	1.3	1.2	13.	12	-	-	-
52	19a	f	100/60	-	30	-	+	+	-	esc	1.1	1.0	11.	10	-	-	-
53	57a	f	160/90	100	-	-	-	-	-	esc	1.4	1.3	15.	14.1	-	-	-
54	29a	f	110/70	30	-	-	+	+	-	-	1.3	0.9	14.	10	-	-	-
55	25a	f	130/80	30	-	-	-	-	-	esc	1.1	1.2	11.	12	-	-	-
56	16a	f	100/60	-	-	-	-	-	-	-	1.6	1.2	20.	15	-	-	-
57	20a	f	110/70	-	-	-	-	-	-	-	1.5	1.2	20.	15	-	-	-
58	16a	m	110/60	-	-	-	-	-	-	-	0.9	1.0	10.4	11	-	-	-
59	30a	m	140/80	-	-	-	-	-	-	-	1.2	1.2	15.	15	-	-	-
60	23a	m	110/70	30	-	-	+	-	-	esc	1.3	0.9	15.	10	-	-	-
61	19a	m	100/80	-	-	-	+	-	-	-	1.0	1.0	11.	11	-	-	-
62	13a	m	90/60	30	-	-	+	+	-	esc	1.1	1.1	12.	12	-	-	-
63	33a	m	130/80	-	-	-	-	-	-	-	1.3	1.3	13.	13	-	-	-
64	16a	m	100/70	30	-	-	+	+	-	esc	1.0	1.0	11.	11	-	-	-
65	26a	m	120/80	-	30	-	-	-	+	esc	1.0	1.4	10.	19	-	-	-
66	39a	m	140/80	30	30	-	+	+	-	esc	1.4	1.5	14.	16	-	-	-
67	19a	m	100/80	-	-	-	+	+	-	esc	0.8	1.1	10.	13	-	-	-
68	24a	m	130/80	30	-	30	+	-	-	esc	1.4	1.1	16.	11	-	-	-
69	21a	f	90/60	100	-	-	++	-	-	-	1.5	1.3	23.	18	-	-	-
70	29a	m	130/80	-	-	-	+	-	-	esc	1.1	1.1	13.	13	-	-	-
71	20a	m	110/70	-	-	-	-	-	-	esc	1.0	1.1	10.	11	-	-	-
72	19a	f	110/60	-	30	-	-	-	-	esc	1.4	1.3	19.	16	-	-	-

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se estudiaron un total de setenta y dos pacientes con diagnóstico bacteriológico de fiebre tifoidea, encontrándose que el 23.61o/o de la población presentó uno o más de los parámetros establecidos en el estudio (hematuria microscópica, proteinuria, cilindruria, elevación de urea y creatinina, hipertensión arterial); encontrándose que la edad en que hubo mayor incidencia de manifestaciones clínicas fué de los doce a los vintinueve años, coincidiendo esto con la misma población que se ve afectada por la fiebre tifoidea.

Es importante hacer notar que en el 100o/o de los pacientes que presentaron evidencia de daño renal, se encontró hipocomplementemia. Esto corresponde a lo descrito en 1981 por la Dra. Vilma Castañeda, quien encontró que de los pacientes que ella estudió, presentaron valores de C4 inferiores a lo normal en cinco casos, y en cuatro casos C3 francamente disminuido, no así en el grupo control que encontró C3-C4 normales. (3) Lo mencionado nos muestra la íntima relación de este problema infeccioso y el daño de origen inmune muy probablemente mediado por consumo de complemento, el cual nos explicaría el daño renal investigado. Cabe mencionar que los resultados encontrados en nuestros estudios es difícil concluir si los valores de hipocomplementemia son factores determinantes en el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de Nefritis Tífica. La Hipocomplementemia se ha descrito asociada a diversas enfermedades conocidas con alteraciones de los mecanismos inmunológicos dentro de las cuales se menciona la Fiebre Tifoidea. (11. 16)

El daño renal mediado por consumo de Complemento se manifestó palpablemente al encontrar que el 100o/o de los pacientes con elevación de Creatinina presentó hipocomplementemia y hematuria microscópica.

De los pacientes con evidencia de daño renal, el 100o/o

presentó hematuria significativa y el 80.23o/o presentó proteinuria significativa; y cilindruria en un 52.93o/o.

De los pacientes con alteraciones del sedimento urinario, y elevación de creatinina se efectuó biopsia en el 76.47o/o, pues a los pacientes a los cuales no se les efectuó tenían contradicciones relativas, o no aceptaron el procedimiento.

Del 100o/o de biopsias renales efectuadas, el informe de patología del 23o/o fué reportado con NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL AGUDA; es importante hacer notar que estos casos fueron de biopsias de pacientes que fallecieron con diagnóstico clínico de Fiebre Tifoidea el cual se confirmó por anatomopatología. El 76.92o/o de biopsias renales fueron reportadas como normales; hay que recordar que el 100o/o de las biopsias fueron vistas por microscopía de luz, y que la Nefritis Tífica es una enfermedad mediada por complejos inmunes y consumo de complemento, en el cual se hace el diagnóstico en la mayoría de los casos únicamente por microscopía electrónica e inmunofluorescencia. (9, 11, 13, 16)

De los pacientes que presentaron biopsia renal anormal, el 100o/o presentó alteraciones del sedimento urinario, así como retención de urea y creatinina.

CONCLUSIONES

1. Se encontraron manifestaciones de afección renal en diez y siete casos de la población total, en los cuales se demostró consumo de complemento.
2. La hipocomplementemia fue característica de Nefritis Tífica en el 100o/o de los casos con manifestaciones clínicas evidentes.
3. La hematuria es la principal manifestación (100o/o de los casos) de las alteraciones del sedimento urinario que se presenta en la Nefritis Tífica.
4. Se sospecha en base a hallazgos clínicos, alteraciones del sedimento urinario y consumo de complemento, que la Nefritis Tífica es una enfermedad mediada por complejos inmunes circulantes que requiere de inmunofluorescencia para comprobarla.
5. La Nefritis Tubulointersticial Aguda, se documentó por medio de biopsia renal en tres pacientes post-mortem (17.65o/o) siendo este hallazgo más prominente.
6. Todos los pacientes con anomalías del sedimento urinario, presentaron disminución de C3 y C4.
7. Los cambios en el sedimento urinario son transitorios, pues se normalizan las manifestaciones clínicas, al ceder estas con el tratamiento.
8. Para poder efectuar diagnóstico concluyente de Nefritis Tífica es necesaria la microscopía electrónica e inmunofluorescencia pues solo en los casos con complicaciones mayores de Fiebre Tifoidea pudo demostrarse cambios con microscopía de luz.

RECOMENDACIONES

1. A todo paciente con diagnóstico de Fiebre Tifoidea, debe efectuársele controles seriados de examen general de orina para diagnóstico clínico temprano de Nefritis Tífica.
2. A todos los pacientes con diagnóstico bacteriológico de Fiebre Tifoidea debe efectuárseles medición de valores séricos de Complemento para comprobar si los cambios que ocurren son propios de una nefritis, ó son concomitantes con la Fiebre Tifoidea.
3. Los pacientes que presentan manifestaciones clínicas de Nefritis Tífica e hipocomplementemia, deben seguirse con controles de Laboratorio por consulta externa hasta que desaparezcan los signos clínicos.
4. Por carecer en nuestro medio de microscopía electrónica e inmunofluorescencia, y siendo la Nefritis Tífica una enfermedad mediada por complejos inmunes y consumo de complemento, debe efectuarse biopsia renal únicamente en aquellos casos con complicaciones mayores de Fiebre Tifoidea.

RESUMEN

Se estudiaron setenta y dos pacientes con diagnóstico bacteriológico de Fiebre Tifoidea que ingresaron al Departamento de Medicina del Hospital Roosevelt, por los servicios de Emergencia y Consulta Externa.

Del total de pacientes, diez y siete presentaron uno o más de los parámetros establecidos para el estudio (hipertensión arterial, hematuria microscópica, proteinuria y cilindruria). Unicamente a trece pacientes se les efectuó biopsia renal, pues cuatro del total rechazaron el procedimiento. De las trece biopsias efectuadas, tres se efectuaron post-mortem por la correlación clínico-patológica que existía, encontrándose en los tres casos Nefritis Tubulointersticial Aguda por microscopía de Luz.

En cuanto al diagnóstico histológico de las otras diez biopsias no se pudo comprobar nefritis por microscopía de luz, pues según lo referido en literatura el diagnóstico se va a efectuar la mayoría de las veces por microscopía electrónica o inmunofluorescencia. (17, 18)

Es importante hacer notar que los casos diagnosticados por microscopía de luz, fueron pacientes que fallecieron por complicaciones severas de fiebre tifoidea.

Debemos concluir que la Nefritis Tífica, es una enfermedad mediada por complejos inmunes, la cual se puede asociar a la hipocomplementemia encontrada en los pacientes estudiados; y que es común pues se encontró en un tercio de la población estudiada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Barret, T. *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of detection of Salmonella typhi Vi antigen in urine from typhoid patients. *J Clin Microbiol* 1982 Feb; 15(2):235-237
2. Carlo, R. *et al.* The nature of receptor for Complement (C3b) in the human renal glomerular. *AJCP* 1978 May; 69(5):486-493
3. Castañeda Cruz, Vilma Liliana *Problemas renales en fiebre tifoidea* Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1981. 52. p.
4. Beeson, P. y W. McDermott. *Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb*. 14a ed. México, 1978. T.1 879 (pp. 422-426)
5. Fairman, D. *et al.* Typhoid fever complicated by hepatitis, nephritis and trombocytopenia. *JAMA* 1972 May 4; 81(2):221
6. Gulati, P. D. Changing patterns of typhoid fever. *Am J Med* 1968 Jul; 45(7):pp.544-548
7. Harrison, T. R. *Medicina interna*. 5a. ed. en español, México, 1982, T.1 1518p. ((pp. 987-989)
8. Hemstreet, G. P. *et al.* Salmonella Minesotta RE 595 lipid A induced nephritis. *J Urol* 1982 Feb; 125(4):pp.374-378
9. Heptinstal, R. Glomerulonefritis focal. *En su: Patología del riñón*. 2a ed. Barcelona, Salvat, 1979. pp.343-352
10. Jawets, E. *Manual de microbiología* 6a. ed. México, Interamericana, 1975. pp.247

1. McCluskey, R. M. *et al.* Mecanismos inmunológicos en nefropatías. En: Heptinstal, R. *Patología del riñón*. 2a ed. Barcelona, Salvat, 1979. pp.213-246

2. McIntosh, R. M. *et al.* Immunological models and mechanisms in renal disease. En: Schrier, R. N. *Renal and electrolyte Disorders*. Boston, Little Brown, 1976. 917p. (pp.411-432)

3. Rheingold, O. J. *et al.* Myoglobinuria and renal failure associated with typhoid fever. *JAMA* 1977 Jul 25; 238(4):342

4. Robins, S. *Patología estructural y funcional*. México, Interamericana, 1975. 1106p. (378-390)

5. Rockhill, R. C. *et al.* Detection of Salmonella typhi D, Vi, and d antigen, by slide coagglutination, in urine from patients with typhoid fever. *J Clin Microbiol* 1980 Mar; 11(3):213-215

6. Schierier, R. N. *Renal and electrolytes disorders*. Boston, Little Brown, 1976. 917p. (411-432)

7. Shigeisa, A. *et al.* Abacterial an bacterial pyelonephritis. *N Engl Med*. 1969 Dic 18; 281(25):532-534

8. Sitprija, V. *et al.* Glomerulitis in typhoid fever. *Ann Intern Med* 1974 Aug; 81(5):210-213

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(CICS)

CONFORME:

Dr. MANUEL HUMBERTO TOLEDO S.
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 2695

Dr. Manuel Humberto Toledo S.
ASESOR.

SATISFECHO:

Dr. Carlos Mejía Villatoro.
REVISOR.

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C.

Guatemala, 4 de noviembre de 1984



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
U S A C
CICLO LECTIVO 1984.
DECANO 87-88
Dr. Mario René Moreno Cámara
GUATEMALA; G. A.

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).