



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

---

*MCP1 EN SUERO Y EN ORINA EN NIÑOS CON  
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y SU  
CORRELACION CON ACTIVIDAD LUPICA*

**TESIS**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LA SUB-ESPECIALIDAD EN  
**NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:  
**DRA. GABRIELA HERMOSILLO MARQUEZ**

Asesor de Tesis:  
Dra. Mara Medeiros Domingo.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*MCP1 EN SUERO Y EN ORINA EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO  
SISTEMICO Y SU CORRELACION CON ACTIVIDAD LUPICA*

---

Dra. Mara Medeiros Domingo  
Asesor de Tesis

---

Dr. Benjamin Romero Navarro  
Co-asesor

---

Dra. Yolanda Fuentes Velasco  
Co-asesor

## INDICE

<b>Agradecimiento</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>5</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>8</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>38</b>
<b>Objetivos</b>	<b>38</b>
<b>Justificación</b>	<b>38</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>39</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>40</b>
<b>Tamaño de muestra</b>	<b>40</b>
<b>Criterios de inclusión y exclusión</b>	<b>40</b>
<b>Variables</b>	<b>42</b>
<b>Descripción de procedimientos</b>	<b>42</b>
<b>Procesamiento de muestra</b>	<b>43</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>44</b>
<b>Cronograma</b>	<b>45</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>45</b>
<b>Resultados</b>	<b>47</b>
<b>Discusión</b>	<b>54</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>56</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>57</b>
<b>Anexos</b>	<b>73</b>

## AGRADECIMIENTOS:

Agradezco infinitamente, a Dios quien a sido mi guía, mi luz, mi fuente de inspiración y por elegirme a mi como instrumento de su amor.

A MI MAMA mi ángel terrenal, por su amor, apoyo incondicional y oportuno consejo en los buenos y malos tiempos en el transcurso de mi vida. Por inculcarme los valores del amor, la responsabilidad y la perseverancia.

A MIS HERMANAS Lucy, Bere y Katia por su apoyo y confianza, por sus palabras oportunas y su amor siempre palpable. A MI ABUE María por su fortaleza y sabio consejo.

DRA MARA MEDEIROS por su paciencia y apoyo incondicional durante la realización de mi tesis así como por ser una fuente de sabiduría que me inspira a ser cada día más perseverante.

DR BENJAMIN ROMERO por la confianza, imparcialidad, sus enseñanzas y su palabra oportuna tanto profesional como personalmente.

DR VELASQUEZ JONES por permitirme aprender de usted, por la gran admiración y motivación que nos inspira con sus conocimientos.

DR. SAUL VALVERDE Por motivarnos día a día a crecer como profesionales y a nivel personal.

DRA YOLANDA FUENTES Por su ayuda y apoyo incondicional.

A mis compañeros residentes por su apoyo tanto laboral como personal.

A todos los de alguna forma me apoyaron para cumplir con este objetivo y a lo largo de mi vida.

Y por supuesto a todos mis pacientes quienes me han permitido aprender de ellos.

## ANTECEDENTES:

Los avances logrados en el diagnóstico y tratamiento del LES han permitido un aumento en la supervivencia de los pacientes, no obstante, la nefropatía lúpica persiste como causa importante de morbilidad y mortalidad en los mismos<sup>(1)</sup>.

El pronóstico y tratamiento del LES con afectación renal depende de la naturaleza de la lesión renal subyacente, del grado de alteración funcional renal y de la actividad y cronicidad de las lesiones renales detectadas por biopsia. Intensos estudios siguen realizándose acerca de nuevas formas de diagnóstico y factores pronóstico para el seguimiento de estos pacientes con nefropatía Lúpica<sup>(2)</sup>, por lo que consideramos de suma importancia valorar la expresión de ciertas moléculas y su capacidad como biomarcadores en la nefropatía Lúpica en la población pediátrica ya que solo contamos con reportes en adultos, estudios realizados reportan que niveles séricos de TNF-alfa e IL6 son marcadores sensibles de actividad de la enfermedad<sup>(3-4)</sup>, así como estudios en muestras histopatológicas reportan una correlación significativa entre el grado de infiltración leucocitaria y su correlación con la expresión de IFN gama, IL10, IL12, IL18, así como una correlación significativa entre la expresión tubulointersticial de IL2, MCP1 y GATA-3 con el Índice de cronicidad histológico<sup>(3)</sup>.

Revisiones internacionales sobre autoinmunidad reportan al MCP1 como una quimiocina involucrada en la quimiotaxis de los monocitos detectándose concentraciones urinarias elevadas en pacientes con nefropatía Lúpica activa observándose un descenso significativo de estos niveles de MCP1 con el tratamiento.

Las citocinas son pequeñas glucoproteínas que actúan en la regulación de la respuesta inmune y estimulan la expresión de genes de sustancias que aumentan la progresión de la enfermedad renal.

El TNF- $\alpha$  no glicosilada producida principalmente por los macrófagos, induce crecimiento celular, diferenciación de tejidos e inmunorregulación, además

induce cambios vasculares, afectando la adhesión de leucocitos y promoviendo la pro coagulación <sup>(36)</sup>.

Babel N. Y cols. Han reportado la asociación entre el polimorfismo de genes de citocinas y la progresión de la enfermedad en varios tipos de glomerulonefritis.

El polimorfismo de genes de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor transformador de crecimiento (TGF  $\beta$ ) e interleucina 10 (IL-10) son factores predisponentes en la progresión de daño renal.

Rodríguez et. al. demostraron la infiltración renal de macrófagos y monocitos en enfermedades no autoinmunes en modelos experimentales. La infiltración de células inmunocompetentes requiere de la expresión de factores quimiotácticos y de la expresión de moléculas de adhesión.

Las quimiocinas constituyen uno de los grupos más importantes ya que no solo tienen la capacidad de estimular la migración celular, sino que bajo ciertas circunstancias pueden estimular también la proliferación celular, angiogenesis y la activación de leucocitos. Las dos subfamilias más numerosas son la C-X-C y C-C, esta última subfamilia atrae monocitos, células T, y células natural killer. De esta subfamilia C-C, las 2 citocinas más comúnmente implicadas en el daño renal son la quimiocina atrayente de monocitos (MCP1) y RANTES. El empleo de inmunosupresores como el micofenolato de mofetil ha probado ser benéfico en estos modelos experimentales de naturaleza no inmune al atenuar o prevenir la progresión de daño renal funcional e histológico.

Existe evidencia que la proteína inflamatoria de macrófagos alfa 1 (MIP) y la quimiocina atrayente de monocitos (MCP1) se correlacionan con la respuesta a tratamiento de pacientes con nefropatía Lúpica.

La técnica inmunoenzimática ELISA forma parte de aquellas reacciones serológicas que utilizan conjugados para poder visualizar la reacción antígeno-anticuerpo.

El ELISA, se basa en el uso de anticuerpos marcados con una enzima (generalmente la peroxidasa), de forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática. Al estar uno de los componentes (antígeno ó anticuerpo) insolubilizados sobre la placa, la reacción antígeno-anticuerpo quedará inmovilizada y por tanto, podrán fácilmente ser revelada mediante la adición del sustrato, que al actuar sobre la enzima, producirá un color observable a simple vista o cuantificable mediante un colorímetro<sup>(15-20)</sup>.

La modalidad más frecuente del método ELISA para la determinación de antígenos es el modelo ELISA "Sandwich". En esta forma, la placa suele ya venir con un anticuerpo fijado (monoclonal ó policlonal) frente al antígeno problema, sobre el que se añadirá el macerado del órgano sospechoso, que en caso de reaccionar con el anticuerpo de la placa, será puesto en evidencia tras la adición del segundo anticuerpo marcado con la enzima. Por último, se añade el sustrato para revelar la reacción.

## MARCO TEORICO:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad de carácter autoinmune, sistémica, múltiples son los órganos y/o aparatos que puede comprometer, entre los más afectados están: las articulaciones, los riñones, las superficies serosas y las paredes vasculares con una gran heterogeneidad epidemiológica, clínica e inmunológica. Su etiología es desconocida. El principal mecanismo de la lesión tisular parece ser el depósito de inmunocomplejos circulantes, también estarían implicados otros mecanismos como los anticuerpos anti-tisulares y la formación de inmunocomplejos in situ<sup>(1,5,7)</sup>. Es una enfermedad de gran prevalencia en todas partes del mundo. La afectación renal es una complicación frecuente en esta enfermedad, con una importante influencia en el pronóstico de la misma aumentando la morbimortalidad de los pacientes que la padecen con frecuencia produce compromiso renal que se manifiesta como nefritis lúpica. Esta complicación puede conducir a insuficiencia renal crónica (IRC) en 10 a 30% de los casos con la consecuente necesidad de instaurar terapia de reemplazo renal a base de diálisis y/o de preparar al paciente para recibir un trasplante renal bien sea de donante vivo o de cadáver.

Las manifestaciones sistémicas suelen preceder a la afectación renal. Las alteraciones urinarias –proteinuria, microhematuria o ambas- en los pacientes con lupus sistémico se presentan hasta en un 50% en el momento del diagnóstico y pueden aparecer hasta en el 75% a lo largo de su evolución. Las manifestaciones renales son muy variables y pueden ir desde una proteinuria mínima y alteraciones urinarias asintomáticas, hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

La glomerulonefritis lúpica se clasifica en 6 tipos según la Clasificación de la OMS.

En la mayoría de los pacientes la afectación predominante es una glomerulonefritis por inmunocomplejos.

Otras formas de afectación renal más raras son la nefropatía intersticial y la microangiopatía trombótica asociada al anticoagulante lúpico. La afectación renal del LES se caracteriza por su gran variabilidad morfológica. Casi todas las formas de glomerulonefritis se pueden encontrar en el LES. La naturaleza y la distribución de estas lesiones varían de glomérulo a glomérulo dentro de la misma biopsia e incluso puede ser polimorfa dentro de un mismo glomérulo. Con gran frecuencia hay afectación tubulointersticial y vascular. Lesiones agudas inflamatorias pueden coexistir con lesiones crónicas cicatrízales. Todo ello hace que la interpretación de la biopsia renal sea en ocasiones muy complicada y que hayan sido múltiples los intentos de clasificaciones anatómo-patológicas de esta enfermedad.

La clasificación de la Nefropatía Lúpica más universalmente aceptada es la de la OMS. Fue formulada inicialmente en 1974 y modificada posteriormente en 1982 y 1995<sup>(9-15)</sup>. Es una clasificación simple y fácilmente reproducible. Proporciona una idea de la severidad y del pronóstico de la afectación renal, y ayuda a seleccionar el tratamiento más adecuado.

Con el tiempo se comprobó que para un mismo tipo de Nefropatía Lúpica, la evolución puede ser muy diferente porque hay aspectos de la patología renal que no están incluidos y que han demostrado tener importancia pronóstica. La clasificación de la OMS no individualiza las lesiones inflamatorias agudas y potencialmente reversibles con el tratamiento, de las lesiones cicatriciales no susceptibles de ser tratadas, no realiza una cuantificación de dichas lesiones y no incluye la patología tubulointersticial ni vascular.

En un intento de paliar algunas de estas deficiencias se han desarrollado métodos semicuantitativos para analizar las lesiones renales. El método más aceptado es el descrito por Austin et al que consta de un índice de actividad y un índice de cronicidad. En general, un índice de actividad alto suele asociarse con la necesidad de intensificar el tratamiento inmunosupresor, y un índice de cronicidad elevado con una mala evolución irreversible, sin posibilidad de respuesta al tratamiento.

Para mejorar el valor predictivo de la biopsia renal, Hill et al proponen un análisis más detallado que incluye la consideración de cuatro índices histológicos: índice de actividad glomerular, índice de actividad tubulointersticial, índice de cronicidad y un índice de inmunofluorescencia. Según los autores estos nuevos índices guardan una mejor correlación con los parámetros clínicos en el momento de la biopsia y con la evolución de la nefritis que los índices previos.

### ***Microscopia óptica***

#### I. Glomérulos normales

##### *Enfermedad mesangial (Tipo II de la OMS)*

Las alteraciones morfológicas están limitadas al mesangio.

En el *tipo IIa* el mesangio es normocelular y solo se detectan alteraciones en el estudio por inmunofluorescencia y/o con microscopia electrónica: hay depósitos confinados exclusivamente al mesangio.

En el *tipo IIb*, además de los depósitos, hay hiper celularidad mesangial, generalmente leve o moderada y ensanchamiento de la matriz mesangial, sin que se altere la luz capilar. Estas lesiones afectan a más del 80% de los glomérulos y pueden lesionar al ovillo de forma segmentaria o generalizada.

No deberían verse depósitos subendoteliales ni epimembranosos, pero en la práctica hay algunos casos en los que se identifican pequeños depósitos subendoteliales, como extensión desde la región paramesangial.

Este patrón morfológico se ve en un 16% de las biopsias de enfermos con LES y generalmente aparece en pacientes con escasas manifestaciones clínicas o en fase de remisión.

##### *Glomerulonefritis segmentaria y focal (Tipo III)*

El 20% de las NL presentan este tipo de glomerulonefritis.

Consiste en lesiones de proliferación de células mesangiales, inflamación, necrosis y esclerosis segmentarias que afectan hasta el 50% de los glomérulos incluidos en la biopsia.

La *inflamación* está constituida por neutrófilos, muchos de ellos en apoptosis, con picnosis y kariorrresis nuclear.

La *necrosis* es de tipo fibrinoide y con frecuencia engloba capilares glomerulares trombosados. A veces se acompaña de depósitos intracapilares de fibrina y de ruptura de la membrana basal.

La esclerosis consiste en cicatrices fibrosas, acelulares, generalmente adheridas a la cápsula de Bowman.

Las lesiones incluyen *depósitos inmunes subendoteliales*, que si son grandes forman las asas de alambre y podrán ser visibles con M.O.

En algunos casos son visibles *trombos hialinos* que son depósitos inmunes intracapilares.

Los *cuerpos hematoxilínicos* son los únicos hallazgos patognomónicos de la nefropatía lúpica. Sin embargo raramente se identifican y aparecen en menos del 2% de las biopsias. Son estructuras liláceas y consisten en núcleos desnudos cuya cromatina ha sido alterada por acúmulos de ANA.

Las *semilunas epiteliales* son un hallazgo habitual de la NL activa y habitualmente están en relación con lesiones necrotizantes. Pueden aparecer en ocasiones, en glomérulos con lesiones proliferativas endocapilares no necrotizantes.

*Cicatrices glomerulares* como dato de lesión crónica. Generalmente son focales y segmentarias, siguiendo la distribución de las lesiones necrotizantes y con frecuencia forman sinequias con la cápsula de Bowman.

Todas estas alteraciones se asocian a lesiones en lóbulos glomerulares «sanos», de otros tipos morfológicos, casi siempre de tipo II.

#### *Glomerulonefritis proliferativa difusa (Tipo IV)*

Las lesiones de esta nefropatía son idénticas a las descritas en el tipo III. La única diferencia radica en la gravedad y distribución de las mismas.

La proliferación endocapilar debe afectar a más del 50% de los glomérulos y éstos, están afectados globalmente. Puede haber algún lóbulo sin afectación endocapilar y al igual que sucede en la tipo III, éstos presentarán proliferación mesangial.

Las cicatrices fibrosas son más globales y difusas con glomérulos obsoletos. Estos glomérulos cicatriciales no son exclusivos de esta variedad patológica. Se pueden encontrar en los tipos III y IV. También pueden existir en la tipo V o aparecer como una complicación de la arterionefrosclerosis hipertensiva sin tener un origen inmune.

En la clasificación modificada de la OMS se recogen además de la glomerulonefritis *endocapilar* otras variantes morfológicas: la *membranoproliferativa* en la que las luces capilares están disminuidas por la interposición periférica de matriz mesangial y como consecuencia se dibuja un doble contorno de las membranas, pero sin oclusión completa de la luz. La *proliferativa mesangial* grave con depósitos subendoteliales difusos o extensos sin hiper celularidad. En todas ellas es imprescindible la presencia de depósitos subendoteliales para ser consideradas de tipo IV<sup>(8-15)</sup>.

#### *Glomerulonefritis membranosa (Tipo V)*

Se caracteriza por la presencia de *depósitos* electrodenso de localización *subepitelial*, frecuentemente acompañados por una hiper celularidad mesangial leve-moderada.

Puesto que en las tipo III y IV pueden existir aislados y pequeños depósitos subepiteliales, el tipo V (membranosa) debe reservarse para los casos en que predominan dichos depósitos.

En la clasificación modificada de 1982 se incluyen dentro de este tipo cuatro subtipos (Va a Vd):

El *subtipo Va* es histológicamente indistinguible de la glomerulonefritis membranosa idiopática. El *subtipo Vb* denota una forma mixta de tipo V y Tipo II, que puede acompañarse o no de hiper celularidad mesangial (Tipo IIb o IIa).

La clase Vc es una combinación del tipo Va y III y el subtipo Vd combinación de Va y IV. Estos dos últimos subgrupos se han eliminado en 1995 ya que llamarlas Vc y Vd implicaría que predomina el componente membranoso sobre el proliferativo y en la práctica se ha visto que sucede todo lo contrario y que el pronóstico en ambos casos es sombrío y en cualquier caso mucho peor que el de la membranosa, por lo que es preferible etiquetarlos como formas mixtas Tipo IV y Tipo V.

#### *Esclerosis avanzada (Tipo VI)*

Esta variedad se recoge en la versión modificada de la OMS. En ella lo más característico es la esclerosis prácticamente difusa de la mayoría de los glomérulos incluidos en la biopsia.

Muchos de estos casos representan un Tipo IV avanzado.

En inmunofluorescencia y con microscopia electrónica se pueden encontrar residuos de pequeños depósitos electrondensos en las paredes de capilares glomerulares engrosadas, en el área tubulo-intersticial o en las paredes vasculares.

### *Nefritis tubulo-intersticial*

En el *intersticio* renal puede haber infiltrado mononuclear, constituido preferentemente por linfocitos T, con o sin plasmáticas y de algún polinuclear.

Su prevalencia, con relación al daño glomerular, aumenta desde el 14%, en los casos con glomerulonefritis tipo II, al 50% en la tipo IV. Su presencia es rara en la glomerulonefritis tipo V, donde sólo se observa en un 7% de los pacientes.

El infiltrado inflamatorio ocasionalmente se acompaña de fibrosis y daño tubular extenso.

Las *lesiones tubulares* que pueden existir son: desdoblamiento de la membrana basal, presencia de vacuolas hialinas en las células epiteliales del tubo contorneado proximal y ocasionalmente depósitos eosinófilos a lo largo de la membrana basal que se corresponden con depósitos finamente granulares de C3, IgG, IgA e IgM.

Al progresar la enfermedad aparece atrofia tubular que suele ser extensa en casos de larga evolución.

## **LESIONES VASCULARES**

Son un hecho común de la NL <sup>(14)</sup>. Pueden ser de morfología muy variable y aunque contribuyen a agravar la enfermedad y pueden influir en el pronóstico son ignoradas en la clasificación de la OMS.

Se encuentran *depósitos inmunes* en la NL tipo III y IV, en las paredes vasculares. Con menor frecuencia también se pueden ver en las tipo II y V. Se localizan en arterias pequeñas y arteriolas y más raramente en vénulas. Con M. Electrónica se demuestra su localización en la matriz extracelular de la media y en la membrana basal íntima. No parecen influir sin embargo, ni en la clínica ni en el pronóstico.

La *vasculopatía lúpica* es una lesión necrotizante, no inflamatoria que afecta a las arteriolas en muchos casos de NL tipo IV. Es un depósito de material fibrinoide en la íntima que puede llegar a ocluir su luz. Con frecuencia hay necrosis de células endoteliales y de miocitos en la media pero sin respuesta inflamatoria. Con inmunofluorescencia se observan depósitos de inmunoglobulinas y fibrinógeno en la íntima y en la media.

Esta lesión se asocia a hipertensión y en estos enfermos la evolución a la insuficiencia renal suele ser rápida.

La *microangiopatía trombótica* <sup>(17)</sup> puede aparecer en cualquiera de las glomerulonefritis referidas. Hay trombosis fibrinoide en los capilares glomerulares y en los vasos, mesangiolisis y edema mucoide intimal con eritrocitos atrapados. No se suele asociar a depósitos inmunes.

Es rara en la NL la *vasculitis necrotizante*. Es, en todo, semejante a la observada en la panangeítis nodosa, con necrosis fibrinoide e inflamación. Tampoco se acompaña de depósitos inmunes.

### ***Inmunofluorescencia***

La NL es una de las pocas enfermedades en las que se pueden encontrar depósitos inmunes en cualquiera de las estructuras renales: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos.

En casi todos los casos (98%) hay depósitos intensos (2,5, en una escala de 0-3) de *Ig G*. En un 90% y 82% de los casos, con una menor intensidad, se identifican depósitos de *Ig M* e *Ig A*.

El C3 está presente en un 98% de las biopsias.

La presencia simultánea de inmunoglobulinas y C3, o alguno de sus componentes activos, es particularmente característico de NL.

La distribución de los depósitos electrondensos se corresponden con los observados por inmunofluorescencia. Hay *depósitos mesangiales* en todos los casos de NL, excepto en el tipo I. Pueden ser por ello considerados como el sustrato común sobre el que se añaden otros depósitos.

*Depósitos subendoteliales* extensos. Además de los depósitos mesangiales, éstos son hallados habitualmente en la NL tipo III, con una distribución focal y segmentaria. Y al igual que sucede con la microscopia óptica, los depósitos subendoteliales son de distribución difusa y global en la tipo IV.

Puede haber *depósitos subepiteliales* pequeños y escasos en ausencia de patrón membranoso tanto en el tipo III como en el IV. En la NL tipo V estos depósitos son frecuentes, predominan sobre los demás y se acompañan de «spike» (púas de peine). Un hecho frecuente de la NL es la presencia de inclusiones tubulo-reticulares localizados en las cisternas del retículo endoplásmico de las células endoteliales.

## **FRECUENCIA Y CORRELACIÓN CLINICOPATOLÓGICA**

La Biopsia Renal se suele realizar en los enfermos con manifestaciones clínicas relevantes y por este motivo las formas más frecuentes son el Tipo IV (38-50% de todos los casos biopsiados) seguidos de los Tipos II y III (15-20% para cada una) y por último el Tipo V (5-10%). El Tipo VI suele corresponder a la evolución de las formas anteriores.

Como ocurre con otras glomerulonefritis, no hay una correlación exacta entre el tipo de Nefropatía Lúpica y las manifestaciones clínicas, la respuesta al tratamiento o el pronóstico. En general los tipo I y II cursan sin sintomatología clínica o con síntomas mínimos. El tipo III se suele asociar a alteraciones del sedimento urinario o a proteinuria no nefrótica. El tipo IV se presenta, por lo general, con manifestaciones clínicas más floridas (síndrome nefrítico, síndrome nefrótico con hematuria, y disminución de la función renal). El tipo V, con mucha frecuencia se acompaña de síndrome nefrótico.

La biopsia renal suele realizarse con fines pronósticos y terapéuticos. El principal objetivo de la misma es la identificación de lesiones que puedan predecir tanto la evolución de la enfermedad renal como la respuesta a los diferentes tratamientos.

En el LES el riñón sufre un daño inflamatorio que ocasiona la pérdida de su función y puede conducir a una Insuficiencia renal crónica y terminal (IRCT).

Pero no todas las formas de afectación renal evolucionan indefectiblemente a la IRCT. Si bien es cierto que la evolución de la afección renal en el LES suele ser difícil de predecir, existen factores de tipo demográficos, clínicos, inmunológicos e histopatológicos que tratan de estimar el pronóstico de la nefropatía lúpica.

Los principales factores descritos son:

- *Indicadores histológicos* (biopsia renal): la glomerulonefritis proliferativa difusa o clase IV de la OMS, en la mayoría de los casos evoluciona a IRCT.
- *Índices de cronicidad o de actividad lúpica elevados.*
- *Cifras de creatinina iniciales elevadas:* mayores de 2,0 mg/dl.

Los índices de actividad y cronicidad brindan información sobre la severidad de las lesiones activas y crónicas en glomérulos, túbulos, intersticio y vasculatura renales. Los estudios clinicopatológicos han mostrado que una terapia agresiva puede modificar un índice alto de actividad, pero no uno alto de cronicidad, el cual tiene riesgo alto de evolucionar a daño renal terminal. Aunque su reproducibilidad no parece ser tan buena como inicialmente se creía, son un buen complemento a la clasificación de la OMS.

**Índice de actividad** (lesiones son calificadas de 0 - 3, calificación máxima 24 puntos)

- Hiper celularidad: Proliferación endocapilar que afecta a las asas capilares glomerulares.
- Exudado leucocitario: Leucocitos PMN en los glomérulos.
- Cariorrhexis/necrosis fibrinoide: Cambios necrotizantes en glomérulos.
- Media lunas celulares: Capas de células epiteliales proliferativas y monocitos cubriendo la cápsula de Bowman.
- Depósitos hialinos: Materiales eosinofílicos y PAS positivo cubriendo (asas de alambre) o llenando (trombos hialinos) las asas capilares.
- Inflamación intersticial: Infiltrado de leucocitos, predominantemente células mononucleares) entre los túbulos.

**Índice de cronicidad** (lesiones son calificadas de 0-3, con un máximo de 12 puntos)

- Esclerosis glomerular: Colapso y fibrosis de los penachos capilares.
- Medias lunas fibrosas: Capas de tejido fibroso cubriendo la cápsula de Bowman.
- Atrofia tubular: Engrosamiento de las membranas basales tubulares.
- Fibrosis intersticial: Depósito de tejido conectivo colágeno entre los túbulos.

## **Diagnóstico**

La naturaleza heterogénea del lupus hace el diagnóstico un reto. Debido a que no existe un síntoma o hallazgo exclusivo para hacer el diagnóstico de la enfermedad, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha establecido criterios clínicos generales para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de lupus. Las normas, creadas en 1982 y actualizadas en 1997, combinan 11 criterios (clínicos y de laboratorio) y permiten establecer el diagnóstico de LES cuando cuatro o más criterios están presentes<sup>54</sup>.

## **Criterios diagnósticos**<sup>54</sup>.

1. Eritema malar: Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, respetando los pliegues naso labiales
2. Rash discoide: Zonas eritematosas elevadas con escamas queratóticas adherentes y taponamiento folicular. En las lesiones antiguas puede producirse cicatrización atrófica.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea desproporcionada tras exposición a la luz solar. Por historia u observación del medico.
4. Úlceras orales: Úlceras orales o nasofaríngeas, normalmente indoloras, observadas por el médico
5. Artritis: Artritis no erosiva en dos o más articulaciones periféricas, con inflamación, derrame sinovial o dolor a la palpación
6. Serositis: Pleuritis: historia clínica convincente, roce auscultado por un médico o demostración de derrame pleural o Pericarditis: documentada por ECG, roce auscultado o demostración de derrame pericárdico
7. Neuropatía: Proteinuria persistente superior a 0,5 g/día o > 3+ si no se ha cuantificado, o Cilindruria: de hematíes o hemoglobina, cilindros granulosos, tubulares o mixtos
8. Alteración neurológica: Convulsiones o psicosis, en ausencia de trastorno metabólico, electrolítico o de fármacos que las puedan producir.
9. Alteración hematológica: Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia < de 4.000/mm<sup>3</sup> en ≥ 2 ocasiones o Linfopenia < de 1.500/mm<sup>3</sup> en ≥ 2 ocasiones o Trombopenia < de 100.000/mm<sup>3</sup> no secundaria a fármacos.
10. Alteración inmunológica: Anti DNA positivo o Anti Sm positivo o Anticuerpos antifosfolípidos positivos basado en:
  - 1) Anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM (+) a títulos medios o altos
  - 2) Anticoagulante lúpico (+) o Serología luética falsamente (+) durante al menos 6 meses
11. Anticuerpos antinucleares positivos: Título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por otro test equivalente en ausencia de fármacos capaces de producir lupus inducido por los mismos.

Para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico son necesarios cuatro de estos 11 criterios, no necesariamente simultáneos.

### **Manifestaciones de laboratorio.**

En un estudio reciente se encontró que todos los pacientes tenían ANA positivos. Los anticuerpos anti-DNA eran los anticuerpos más específicos más comunes encontrándose en un 84% de los pacientes, seguidos por los anticuerpos anti-Sm que se presentaron en un 48%. Hasta un 80% de los pacientes tenían mas de un autoanticuerpos específico. Los anticuerpos anti DNA fueron los anticuerpos que se detectectaron de forma aislada con mas frecuencia hasta en un 30% de los casos, y solo en 1% de los casos se encontraron anticuerpos anti-Sm sin ningún otro anticuerpo. Se encontró que en 31% de los casos los pacientes fueron positivos para anticuerpos anti-RNP y anti-Sm, y 14% fueron positivos para anticuerpos anti-Ro y anti-La. En 20% de los pacientes se observó que eran positivos para anticuerpos anti-Ro sin anticuerpos anti-La, y solo 1 paciente tenia anticuerpos Anti-La sin la presencia concomitante de anticuerpos anti-Ro. Los anticuerpos Anti-fosfolipidos se detectaron en un 45%; la mayoría de estos pacientes 72% fueron positivos solo para anticuerpos anti-cardiolipinas (ACLA), y 11% de los pacientes solo fueron positivos para anticoagulante lupico (LAC). En un 17% de los pacientes fueron positivos para LAC y ACLA<sup>2</sup>.

La distinción entre inflamación activa y los síntomas debidos bien al daño acumulativo o a los efectos secundarios derivados del tratamiento constituye un reto hoy en día. En cada visita clínica se debe realizar una historia clínica y examen físico detallado.

Apartir de la idea de Isenberg, Bacon y Bombardier se ha visto que la evaluación de la actividad de la enfermedad es crucial para decidir el tratamiento más efectivo . En pediatría se han usado y validado varios índices de actividad para el LES<sup>55,56,57</sup> .

En adultos hay otras variantes como:

1. MEX-SLEDAI Es la variante latina del SLEDAI, la cual no valora los anticuerpos como el anti-ADN, como tampoco los complementos, pero con un grado importante de proteinuria. No toma en cuenta las alteraciones visuales, la cefalea lúpica ni la piuria, pero si incluye otros ítems, como valores de creatinina > 5mg/dl.

2. SELENA-SLEDAI Desarrollado para población femenina, excluye convulsiones previas agrega epiescleritis y escleritis y emplea las erupciones cutáneas como descriptores pero no marcadores de actividad.

El Índice de Actividad Lúpica fue desarrollado por el Comité de Estudios de Pronóstico de LES, de la Universidad de Toronto y presentado en Boston en 1992. Mas adelante, en el nuevo siglo XXI experimento una revisión (SLEDAI 2-K) y en el 2002 Gladman y colaboradores destacaron que el mismo poseía veracidad suficiente para el manejo de pacientes., al igual que su predecesor. Es un instrumento mayormente usado en Reumatología y consiste en un índice numérico, basado en los hallazgos de Clínica y Laboratorio, que están tabulados y tendrán un valor específico. Para su elaboración la sintomatología y los hallazgos deben de estar presente al menos 10 días.

El SLEDAI 2K fue revisado e incluye la erupción cutánea, lesiones de membranas, la alopecia y proteinuria de menores niveles como marcadores de actividad persistente. Consta de varios datos numerados 37 en la primera edición, actualmente 24, que van desde una puntuación 0-105, la cual se debe de valorar a modo de promedio y que puede compararse con una revisión por sistemas:

Tabla 1. INDICE DE ACTIVIDAD SLEDAI

<b>INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI</b>			
<b>Puntuación</b>	<b>SLEDAI</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Definición</b>
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir l. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos

			periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasals.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm <sup>3</sup> . Excluir fármacos.
<b>PUNTUACION TOTAL</b>			

La suma y promedio del Índice Actividad Lúpica, nos dice el nivel en que se encuentra nuestro paciente en ese momento:

- Inactividad 0-2.
- Leve  $>2 < 4$ .
- Moderada  $>4 < 8$ .
- Severa o grave 8 o  $>8$ .

Gladman y col han destacado que un aumento en tres puntos puede hablar de cambios dramáticos en la actividad y por ende, tratamiento y respuesta:

- Recaída aumento  $>3$ .
- Mejoría reducción  $> 3$ .
- Persistencia actividad cambia  $\pm 3$ .
- Remisión = 0.

## **APLICACIÓN DE SLEDAI Y LA TERAPIA**

- **Inactividad o Remisión.** Mínimo de 2 puntos a cero.

- **Actividad Mínima o Leve**

Puntuación que varía no menor de 2 o mínimo de tres puntos, por lo que se mantiene dosis de prednisona a 10 mg o aumentar 5 mg/d o agregar antimalaricos o citotóxicos en última instancia.

- **Actividad Mínima-Moderada**

Cambio de tres puntos o nuevas placas discordes o intensificación de las mismas o eritema malar, fotosensibilidad, lupus profundo, vasculitis cutánea, lesiones ampollares, úlceras nasofaríngeas, pleuritis, pericarditis, artritis, fiebre atribuible a lupus. Requiere aumentar las dosis de prednisona al doble, sin exceder los 0.5 mg/kg/d.

- **Actividad Severa**

Incremento > 12 puntos, con exacerbación de las ya mencionadas o presencia de los signos contenidos en el acápite 8, como lesiones del Sistema Nervioso Central, vasculitis, nefritis lúpica, miositis, trombocitopenia < 60 x10<sup>3</sup>, anemia hemolítica con valores de hemoglobina < 7% o disminución de la hemoglobina > 3%. Requiere duplicar la dosis de prednisona > 0.5mg/kg/d u hospitalizar, o bien agregar Citotóxicos<sup>58,59,60</sup>. El índice de actividad de la enfermedad es una importante medida para guiar la terapia y se ha visto que es un predictor significativo de el grado de lesión de la enfermedad en niños<sup>[9]</sup> El promedio de la escala de SLEDAI en pacientes con lesión renal y del SNC fue significativamente mayor que el observado en pacientes sin daño renal o del SNC. Los pacientes con la presencia de ambas lesiones renal y del SNC mostraron la mejoría más dramática según la escala de SLEDAI a los 6 meses y el año de seguimiento. Es importante recalcar que los pacientes que desarrollan lesión renal o de SNC mas allá del año de diagnostico cursan con un SLEDAI significativamente mayor que el comparado con quienes no lo desarrollan, por lo que se sugiere un seguimiento estrecho de estos pacientes para la monitorización de el desarrollo de lesión en órganos mayores<sup>2,61</sup>.

## **Patogenia**

Aunque la patogenia del LES continúa sin conocerse, la susceptibilidad a padecer esta enfermedad se atribuye a una combinación de factores ambientales, hormonales y genéticos. Entre los factores ambientales asociados al desarrollo de lupus el más conocido es la luz ultravioleta, la cual origina una erupción cutánea fotosensible que puede desencadenar una exacerbación generalizada de la enfermedad<sup>62</sup>. También existen cada vez más pruebas de que algunas infecciones, como la ocasionada por el virus de Epstein-Barr (VEB), podrían ser el desencadenante inicial de las respuestas autoinmunitarias específicas del lupus. Se ha descrito, en niños y adultos con LES, una incidencia más elevada de infección por el VEB, títulos más elevados de proteínas anti-VEB y una carga viral por encima de lo normal<sup>63,64</sup>.

## **Factores genéticos**

Los datos epidemiológicos, la fuerte agregación familiar del LES y la tasa de concordancia conocida de la enfermedad en gemelos sugieren la existencia de factores genéticos que predisponen al desarrollo de LES. Los hermanos de pacientes con LES tienen un riesgo relativo aumentado de desarrollar la enfermedad comparado con la población general<sup>65</sup> y los gemelos monocigóticos tienen un aumento en la concordancia (mayor 20 %) comparado con gemelos dicigóticos y otros hermanos (2-5 %) <sup>66,67</sup>. A través de estudios genéticos y de asociación, más de 60 *loci*<sup>68-70</sup>, que incluyen alelos de la región HLA, receptores de la región Fc g y componentes de la cascada del complemento, se han asociado con la patogenia del LES<sup>68,70</sup>. La deficiencia homocigótica de uno de los componentes de la cascada de complementos (C1q, C1r, C1s, C4 y C2) predispone al LES<sup>71</sup>. Pacientes con deficiencia de un componente del complejo C1 o C4 exhiben la prevalencia más fuerte (> 80 %) y una enfermedad grave. En cambio, la gravedad de la enfermedad es menor en pacientes con deficiencia del C2<sup>71</sup>.

## **Alteraciones inmunológicas**

El LES se puede deber a alteraciones inmunológicas diversas que requieren de la contribución de linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas y otras células no linfoides. Las alteraciones inmunológicas que se observan con más frecuencia son: producción de autoanticuerpos patológicos, activación anormal de los linfocitos T y B y eliminación defectuosa de cuerpos apoptóticos e inmunocomplejos por el sistema inmunológico<sup>62</sup>.

## **Linfocitos T**

Aunque se han descrito numerosas alteraciones en la función de los linfocitos T en el LES no se encuentran de forma constante en todos los pacientes. Existe evidencia de:

1. Linfopenia a expensas de linfocitos T, muchos estudios demuestran la reducción de los linfocitos T CD8, mientras que otros estudios describen una reducción en linfocitos T CD4.

2. Defectos funcionales, como una disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8<sup>72</sup> y una menor capacidad de controlar la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B.

3. Activación sostenida de linfocitos T CD8 y producción anómala de citocinas<sup>62</sup>.

Los linfocitos T de los pacientes con lupus exhiben respuestas aberrantes a estímulos como por ejemplo una mayor producción de calcio y menor secreción de interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) e IL-2<sup>73</sup>. Estos linfocitos también expresan marcadores de activación como los antígenos DR<sup>74</sup> y son capaces de facilitar la producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B<sup>75</sup>. Se piensa que los linfocitos T lúpicos utilizan mecanismos diferentes de supervivencia ante la co-estimulación comparado con los linfocitos T normales.

Se ha descrito recientemente que los linfocitos T activados de pacientes con LES son más resistentes a la anergia y la apoptosis debido a un aumento en la expresión de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), la cual, en cambio, aumenta c-FLIP (homólogo celular de la proteína inhibidora viral FLICE) y atenúa la señal de FAS, uno de los mediadores de apoptosis. Sin embargo, únicamente ciertos inhibidores de COX-2 parecen poder inducir apoptosis de linfocitos T autorreactivos y suprimir la producción de autoanticuerpos anti-ADN patológicos en ratones propensos a padecer lupus<sup>76</sup>. Como sabemos las quimiocinas y citocinas juegan un papel importante en el desarrollo de inflamación y progresión de enfermedades autoinmunes.

**MCP1** es una proteína quimiotáctica de monocitos -1, miembro de la familia de proteína C reactiva que juega un rol en el reclutamiento de monocitos en el sitio de lesión e infección, el gen que codifica para MCP1 se encuentra en el cromosoma 17 en al región 17q11.2-q12<sup>1</sup>.

En un estudio realizado en adultos en México evaluaron el papel de MCP1 y otros como marcadores de susceptibilidad para LES en pacientes mexicanos encontrando que el polimorfismo para MCP1 se asocia con la susceptibilidad genética de los mexicanos para LES y que puede correlacionarse con características clínicas y de laboratorio<sup>2</sup>. Se ha encontrado MCP1 en las articulaciones de personas con artritis reumatoide donde sirve para el reclutamiento de macrófagos, perpetuando la inflamación de las articulaciones. Se ha encontrado elevación de MPC1 en la orina de pacientes con lupus como un factor de riesgo e indicador de inflamación a nivel renal todos estos reportes solo se han realizado en pacientes adultos<sup>77-80</sup>.

Contamos con reportes de estudios sobre la expresión de C3aR que es un proteína N glicosilada en células endoteliales, mieloides, monocitos, eosinofilos, basofilos, mastocitos, células nerviosas, células del endotelio bronquial y células del endotelio umbilical en humanos<sup>81</sup>. es regulado en respuesta al tratamiento con IFN gama pero no es afectado por otras citoquinas inflamatorias como el TNF alpha ni el TGF beta. En el riñón se han reportado bajos niveles de C3aR<sup>82</sup> y la expresión de C3aR por el epitelio tubular ya fue confirmado<sup>83</sup> aunque en riñones humanos el C3aR no ha sido observado pero se ha reportado la presencia de esta proteína en el glomérulo de 42.9% de los especímenes con nefropatia lupica<sup>84</sup>.

Se ha observado la asociación con depósitos de complejos inmunes IgG, observándose que la intensidad correlacionaba con la severidad de la enfermedad, el C3aR fue encontrado en el área de endotelial de 81.3% de las muestras clasificadas por la OMS como clase IV con lesiones activas, y esta proteína no fue detectada por inmunohistoquímica en ninguna otra lesión renal. Por lo que el C3aR puede formar parte del objetivo para la intervención terapéutica en pacientes humanos con nefritis lupica. Por lo que el C3aR puede ser utilizado como un biomarcador diagnóstico y de actividad en pacientes con nefropatia lupica<sup>85</sup>

El incremento de eventos cardiovasculares en LES y los mecanismos de aterogénesis han sido pobremente estudiados, el grado de inflamación y la disfunción endotelial juega un rol pivote en el inicio y progresión de el proceso de aterosclerosis, en un intento por valorar el grado de lesión endotelial se han medido biomarcadores de la activación y disfunción endotelial como las moléculas de adhesión ICAM1 como factor de riesgo en el la lesión cardiovascular. en Egipto se realizó un estudio donde midieron los niveles de TNF alfa, IL-6 así como ICAM-1 como marcadores de inflamación en 40 pacientes con LES y diferentes grados de actividad en comparación con 20 voluntarios sanos, con la finalidad de investigar su relación con el índice de actividad así como con hipertensión, en algunos pacientes se realizó biopsia renal la cual se examinó por microscopia de luz encontrando que el promedio de de los niveles de TNF-alfa, IL-6 e ICAM-1 fueron significativamente mas altos en pacientes con LES con enfermedad activa (766.95 +/- 357.82 Pg/mL, 135.4 +/- 54.23 Pg/mL, 826.05 +/- 367.1 Pg/mL) cuando se compararon con pacientes con enfermedad inactiva (314.01 +/- 100.87 Pg/mL, 47.33 +/- 18.61 pg/mL, 441.33 +/- 225.19 Pg/mL) y con el grupo control de pacientes sanos (172.7 +/- 39.19 Pg/mL, 21.15 +/- 10.99 Pg/mL, 111.5 +/- 17.36 Pg/mL), respectivamente. Estos niveles fueron significativamente mas altos en pacientes hipertensos (614.08 +/- 333.05 Pg/mL, 107.86 +/- 54.96 Pg/mL y 862.13 +/- 333.29 Pg/mL) comparado con los pacientes normotensos (267.5 +/- 112.72 Pg/mL, P = 0.008, 35.75 +/- 20.26 Pg/mL, P = 0.021, y 337.25 +/- 235.62 Pg/mL, P = 0.02) para TNF-alfa, IL-6 y ICAM, respectivamente. No hubo diferencia estadísticamente significativa para edad, sexo, tabaquismo, niveles de colesterol o lipoproteínas de alta densidad (HDL) entre los niveles de pacientes hipertensos y normotensos. Los pacientes con nefritis lupica tuvieron niveles mas elevados de TNF alfa, IL-6 e ICAM <sup>86</sup>.

Numerosas alteraciones en las citocinas han sido descritas en los pacientes con LES en pacientes adultos. El rol de la citocinas en los diferentes órganos involucrados no está bien definido.

En un estudio realizado en población de Egipto intentó determinar los niveles de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y su correlación con el índice de actividad de LES y de forma mas específica con el involucro a nivel hematológico. Para lo cual midieron los niveles sericos de TNF alfa y de IL-6 de 60 individuos (40 con LES y 20 controles sanos) y la biopsia renal fue obtenida de pacientes con LES observando que los niveles de TNF-alfa y de IL-6 fueron mas altos en los pacientes con LES con manifestaciones hematológicas activas en comparación con los pacientes con lesión hematológica inactiva el análisis mostró una correlación inversa ( $P=0.017$ ,  $r=-0.49$ ) para IL-6 y una ( $P=0.76$ ,  $r=-.243$ ) para TNF-alfa. El promedio de TNF-alfa y IL-6 fue ( $766.95\pm 357.82$  pg/ml) y ( $135.4\pm 54.23$  pg/ml) respectivamente para pacientes con enfermedad active y fue de ( $314.01\pm 100.87$  pg/ml) y ( $47.33\pm 18.61$  pg/ml) para aquellos con enfermedad inactiva y de ( $172.7\pm 39.19$  pg/ml) y ( $21.15\pm 10.99$  pg/ml) para el grupo de controles sanos respectivamente. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $P=0.002$ ). por lo que en este estudio se reporta una correlación positiva entre TNF-alfa e IL-6 y el índice de actividad de LES (SLEDAI) ( $r=+0.743$  y  $+0.772$  respectivamente). Por lo que los niveles de IL-6 y TNF alfa pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de anemia en los pacientes con nefritis lupica<sup>87</sup>.

Los medicamentos inhibidores de TNF alfa (TNF- $\alpha$ ) han revolucionado el manejo de la artritis reumatoide y generalmente son bien toleradas y ahora es bien conocido que el tratamiento repetido puede generar el desarrollo de auto-anticuerpos principalmente para IgM, incluyendo anticuerpos antinucleares, anti-DNA, y anticuerpos anticardiolipina, en mas del 10% de los pacientes<sup>88</sup> esta síntesis de novo es asociada a la dosis total. Hay reportes de que la inhibición de TNF $\alpha$  induce LES<sup>89,90,91</sup>, vasculitis leucocitoclástica cutánea<sup>91,92,93,94</sup>, y anticuerpos anti citoplasmáticos(ANCA) asociados a vasculitis sistémica (AASV)<sup>89,92,93</sup>. El daño renal es inusual, y en estos casos se ha asociado a infliximab o etanercept<sup>91</sup>. recientemente se describió la asociación de cANCA con glomerulonefritis necrotizante en un paciente con tratamiento prolongado de adalimumab para artritis reumatoide el cual es el primer caso reportado<sup>95</sup>.

Aunque en Alemania un año antes Haake ya había reportado el daño renal en asociación con LES en el manejo con etarnecept para un paciente con artritis psoriasica<sup>96</sup>.

Hay evidencia que sugiere que el TNF- $\alpha$  juega un rol central en la patogénesis de la vasculitis sistémica asociada a las enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide ya que durante la enfermedad activa se ha visto incremento de la expresión de TNF alfa tanto en la circulación sistémica como en los sitios de daño por vasculitis<sup>98</sup>. Recientemente y en contraste hay evidencia experimental<sup>97</sup> reportes de casos<sup>99</sup>, y pequeños estudios<sup>100,101,102</sup> que sugieren que los agentes inhibidores de TNF- $\alpha$  pueden jugar un rol en el manejo de la vasculitis sistémica. Un estudio controlado en pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con etarnecept mostró la utilidad de la terapia inmunosupresora<sup>103</sup>. por lo que es necesaria la evaluación de el rol potencial de el TNF en la patogénesis de la vasculitis sistémica de estas enfermedades inmunológicas no solo en adultos si no en niños ya que no contamos con reportes en la literatura mundial.

Ya que el mecanismo involucrado en la vasculitis inducida por anti TNF- $\alpha$  es incierta. Guillevin et al <sup>97</sup> sugieren que los inhibidores de TNF- $\alpha$  pueden formar complejos inmunes, activar el complemento, y mediar inflamación por un switch de T helper tipo 1 a tipo 2 sobre regulando la producción de autoanticuerpos esto es aceptado para tratamientos prolongados.

### **Linfocitos B y autoanticuerpos**

Los linfocitos B desempeñan un papel importante en la patogenia del LES por ser responsables de la hipergammaglobulinemia y producción de anticuerpos contra el antígenos nucleares y de superficie celular, una de las anomalías inmunológicas más prevalentes en el LES.

El desarrollo de algunos de los autoanticuerpos, como los anticuerpos anti-ADN de cadena doble, se correlaciona estrechamente con el inicio de la enfermedad<sup>73</sup> mientras que otros anticuerpos, como los AAF y anti-Ro, pueden ser detectados meses o años antes de la presentación de síntomas clínicos de LES<sup>104</sup>.

Los pacientes con LESp sufren una intensa linfopenia B que afecta tanto a los linfocitos B como a las de memoria, mientras que las células plasmáticas precursoras oligoclonales se encuentran muy expandidas en la sangre periférica<sup>105</sup>.

Estudios genéticos en individuos sanos han demostrado que los linfocitos B en la médula ósea y los recientemente emigrados a sangre periférica expresan anticuerpos autorreactivos. Sin embargo, la mayoría de los linfocitos B autorreactivos son eliminados del repertorio de linfocitos B maduros en dos estadios de su desarrollo<sup>106</sup>. Estos puntos de control son defectuosos en los pacientes con LES. El 25-50 % de los linfocitos B de pacientes con LES producen anticuerpos autorreactivos aun antes de su participación en la respuesta inmunológica contra antígenos externos, comparado con sólo un 5-20 % en la población control<sup>107</sup>.

### **Células dendríticas**

Los individuos con LES muestran importantes alteraciones en la homeostasis de las células dendríticas. Se ha observado que estos pacientes producen un exceso de IFN- $\alpha$ , el cual induce la diferenciación de monocitos CD14 de sangre periférica en células dendríticas maduras capaces de capturar células apoptóticas y presentar sus antígenos a linfocitos T y B autorreactivos, lo que da lugar a una alteración en la tolerancia hacia estos antígenos<sup>108,109</sup>.

A pesar de que solamente una fracción de los pacientes con enfermedad activa presentan valores elevados de IFN- $\alpha$  circulante, recientes análisis sobre la expresión global de genes (*microarreglos*) han demostrado la presencia de genes inducidos por el IFN- $\alpha$  en las células sanguíneas mononucleares de los pacientes con LESp<sup>109</sup>.

Estos estudios también demostraron que grandes dosis de glucocorticoides<sup>110</sup> revierten la expresión de los genes inducidos por IFN. Estudios preliminares parecen indicar que estos medicamentos inducen la apoptosis de las células productoras de IFN o células dendríticas plasmacitoides (Palucka et al publicación pendiente). Por tanto, es posible que una de las acciones más importantes de los glucocorticoides en LES se produzca a través de la inhibición de la secreción de IFN- $\alpha$ .

## **Apoptosis**

Una característica común de los autoantígenos del LES es que están expuestos en la superficie<sup>111</sup> de las células apoptóticas, donde pueden ser detectados por el sistema inmunitario. Hay pruebas recientes de que los cuerpos apoptóticos son eliminados en condiciones normales por las células dendríticas inmaduras y presentados para inducir tolerancia en linfocitos T<sup>112</sup>. La deficiente eliminación de células apoptóticas podría proporcionar una carga excesiva de antígenos nucleares a las células dendríticas maduras, extremadamente inmunógenas, y como consecuencia estos antígenos serían presentados a los linfocitos T, facilitando la rotura de tolerancia y el desarrollo de LES.

Otros factores vinculados a la patogénesis del LES y que podrían ejercer un efecto sobre la apoptosis están representados por los estrógenos, los rayos ultravioletas<sup>113</sup>, las infecciones<sup>114</sup> y los propios autoanticuerpos<sup>115</sup>.

## **Tratamiento**

El tratamiento del LES depende de las manifestaciones clínicas y de la presencia/ausencia de afectación de órganos vitales. Aunque los corticoides constituyen una causa importante de morbilidad en el LESp continúan siendo parte fundamental del tratamiento debido al dramático y rápido impacto que tienen sobre las exacerbaciones de la enfermedad. Su efectividad en el tratamiento del LES ha sido reconocida desde 1950.

La metilprednisolona (MEP) intravenosa (IV) en forma de bolo se ha usado para tratar con éxito la afectación de órganos vitales y/o ciertas manifestaciones que conllevan una elevada mortalidad. Los antipalúdicos son efectivos para tratar manifestaciones más leves y, a su vez mejoran la densidad ósea y la dislipoproteinemia<sup>116</sup>. La ciclofosfamida (CYC) permanece como la primera línea de tratamiento para la afectación de órganos vitales. Se ha demostrado que reduce la morbilidad y mejora la mortalidad de pacientes con lupus. El NIH<sup>117</sup> demostró hace ya más de 20 años que bolos IV mensuales de CYC tienen una efectividad comparable con la CYC oral, pero con menor toxicidad. Desde entonces, el tratamiento estándar para la nefritis lúpica siguen siendo los bolos IV mensuales de CYC durante 6-7 meses, con glucocorticoides concomitantes a dosis elevadas, seguido de una fase de mantenimiento de 2 años (CYC cada 2-3 meses).

Todo paciente que recibe CYC y altas dosis de glucocorticoides también debe recibir trimetoprima-sulfametoxazol profiláctico con el fin de prevenir la infección oportunista más común en pacientes con LES, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

El tratamiento del LES no es solamente farmacológico. Otras medidas son asimismo muy importantes, como la educación del paciente, la protección contra los rayos ultravioletas, el tratamiento y la prevención de las infecciones y de los factores de riesgo cardiovascular, y el tratamiento de otras complicaciones como por ejemplo la osteoporosis. A pesar de que el pronóstico del LES ha mejorado de manera considerable durante los últimos años, sigue siendo una enfermedad que plantea grandes retos, sobre todo en casos de respuesta parcial al tratamiento donde el riesgo de complicaciones graves es elevado. A medida que se comprenda mejor la patogenia del LES se desarrollarán nuevos tratamientos más eficaces y menos tóxicos, de lo cual se beneficiarán sin duda los pacientes con LES, especialmente a la población pediátrica.

Estudios en pacientes con altos niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y niveles bajos de otra citocina, la IL-10, reportan que podrían beneficiarse más del tratamiento con hidroxicloroquina, Por lo que es útil identificar a estos pacientes ya que estos medicamentos pueden llevar los niveles del TNF antiinflamatorio a la normalidad. Se reporto que este manejo es más efectivos en los pacientes con lupus que cuentan con dos variaciones genéticas específicas en los genes del TNF-alfa e IL-10.

Se ha observado en adultos que los niveles de suero de TNF-alfa son más altos en general en el grupo de pacientes de lupus (33.57 pg/ml) que en el grupo de control (19.66 pg/ml).

Sin embargo, los pacientes de lupus que habían estado tomando antimaláricos durante por lo menos tres meses antes del estudio tenían niveles de suero de TNF-alfa de 16.64 pg/ml, parecidos a los de los individuos sanos. Los pacientes de lupus que no habían estado tomando los medicamentos tenían niveles de 60.78 pg/ml en promedio. En los pacientes de lupus con ambas variaciones genéticas en los genes TNF-alfa e IL-10, los niveles de TNF-alfa fueron cuatro veces más bajos si habían estado tomando antimaláricos. Para los pacientes de lupus sin las variaciones genéticas, hubo una diferencia mucho menos significativa en los niveles del TNF-alfa entre los que tomaban los medicamentos y los que no recibían la terapia. Por lo que se ha observado que los pacientes de lupus con ambas variaciones genéticas son cuatro veces más propensos a responder al tratamiento con antimaláricos que el resto de pacientes con lupus .

Por lo anterior es de gran importancia conocer que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alpha) es una molécula secretoria no glicosilada, de 17 kDa, que deriva de una de 26 kDa producida principalmente por macrófagos a quien se le atribuye un papel central en la patogénesis de diversas enfermedades.

Y que aunque forma parte de los mecanismos normales de la inmunidad innata y adquirida, su sobre expresión parece jugar un papel central en una gran variedad de patologías.

Se ha descrito que la participación de polimorfismos genéticos de TNFalfa que predisponen al desarrollo de determinadas enfermedades como consecuencia de un posible aumento de la actividad transcripcional de los genes que las codifican.

El TNFalfa es un agente clave en la inmunidad del huésped, con actividad antitumoral, antiviral y antimicrobiana. Induce crecimiento tisular, diferenciación de tejidos e inmunorregulación. En individuos sanos, sus niveles son variables, fluctuando entre 50 pg/ml y no detectables. Los niveles superiores a 100 pg/ml, en general, se asocian con diferenciación de tejidos e inmunorregulación.

En individuos sanos, sus niveles son variables, fluctuando entre 50 pg/ml y no detectables. Los niveles superiores a 100 pg/ml, en general, se asocian con morbilidad<sup>118</sup>.

El TNFalfa estimula la síntesis *de novo* de varios grupos de moléculas de adhesión celular, induce cambios vasculares, afectando la adhesión de leucocitos y promoviendo la actividad pro coagulante. Si estos efectos ocurren a gran escala, pueden causar coagulación intravascular diseminada, como ocurre en el shock séptico. Algunos de los efectos tóxicos del TNFalfa, tales como shock e inflamación, son mediados por la inducción de apoptosis, principalmente a través del TNFR<sup>119</sup>.

A pesar del papel fisiológico descrito para esta citocina, el aumento de sus niveles se ha relacionado con la patogénesis de enfermedades asociadas al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), especialmente en aquellas con un componente inflamatorio y autoinmune, tales como artritis reumatoide<sup>120-124</sup>, lupus eritematoso sistémico<sup>125-127</sup>, diabetes mellitus insulino-dependiente o tipo 1<sup>128</sup>, diabetes mellitus no-insulino dependiente o tipo 2<sup>129-134</sup> y obesidad asociada a insulino-resistencia<sup>135-138</sup>, procesos infecciosos agudos como síndrome de shock séptico<sup>139,140</sup> y crónicos como síndrome de inmunodeficiencia adquirida<sup>141-147</sup>.

Numerosos estudios han intentado hallar posibles asociaciones entre la susceptibilidad y/o severidad de ciertas enfermedades y la presencia del polimorfismo -308 del promotor de TNFalfa. Estos trabajos se han basado en casos y controles, en los cuales se comparan las frecuencias de los alelos de TNFalfa de ambos grupos, asignándole a ambos alelos TNF2 (homocigoto y heterocigoto) el carácter de factor de riesgo.

Dentro del gran número de enfermedades en que la influencia del polimorfismo -308 de TNF alfa ha sido estudiada, destacan los trabajos realizados en pacientes con: artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de insulino-resistencia.

Respecto al LES, existen estudios contradictorios. Se ha encontrado una asociación en pacientes caucásicos con LES y el alelo TNF2, tanto en la presencia como en la actividad de la enfermedad<sup>148</sup>. A diferencia, en otros trabajos, no se encontró asociación entre esta enfermedad y el polimorfismo -308 de TNF alfa<sup>149</sup>.

#### ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA ANTI-TNF alfa

En relación a los enfoques terapéuticos que bloquean específicamente el efecto biológico del TNFalfa, se ha descrito el uso de anticuerpos monoclonales anti-TNFalfa, ya sea quiméricos (Infliximab), humanizados (CDP571), o completamente "humanos" (D2E7). Alternativamente, se ha empleado terapia basada en el uso de receptores solubles de TNFalfa (TNFR1 -Lenercept- y TNFR2 -Etanercept-). Son numerosos los ensayos clínicos, en que las drogas mencionadas, han demostrado su eficacia en el tratamiento de la AR y la enfermedad de Crohn, estando ya disponibles para el uso en la práctica clínica. Tanto los anticuerpos como los receptores solubles disminuyen significativamente, tanto la sintomatología como la progresión de la AR, especialmente en aquellos pacientes refractarios a la terapia convencional basada en el uso de drogas anti-inflamatorias e inmunosupresoras<sup>150-152</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existe necesidad de encontrar nuevas estrategias para el seguimiento de la actividad lúpica en pacientes con esta enfermedad, que permitan conocer el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

## **JUSTIFICACION**

Los pacientes con LES cursan con elevación de citocinas inflamatorias en sangre. Deseamos conocer si la determinación de MCP1 tanto en orina como en suero pueden servir como marcadores de actividad lúpica sistémica y renal, que pudieran servir para evaluar la respuesta al tratamiento.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la determinación de la proteína MCP1 en sangre y orina en pacientes con lupus eritematoso sistémico correlacionan con la actividad lúpica sistémica y renal.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Analizar si la citosina estudiada ( MCP1) en sangre y orina al momento del diagnóstico de LES permite identificar a los pacientes que desarrollaran nefritis lúpica.

Comparar los resultados de MCP-1 en orina en niños con LES vs. niños sanos.

## **HIPOTESIS**

Los pacientes que cursan con nefritis lúpica presentan elevación de MCP1 en suero y en orina en comparación a pacientes con LES sin nefritis.

Los pacientes con LES presentan valores más altos de MCP1 en orina en comparación con pacientes sanos.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio descriptivo de los niños con Lupus Eritematoso Sistémico que acudieron a control en la Consulta Externa del Departamento de Reumatología y Nefrología .

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron 17 pacientes con LES en el periodo de estudio y 25 niños sanos.

### ***PACIENTES CON LES***

#### **Criterios de inclusión**

1. Edad de 2 a 18 años
2. Que cumplan con los criterios diagnósticos de LES
3. Diagnóstico de LES realizado un máximo de 3 meses antes de entrar al estudio.
4. Aceptación por escrito para participar en el estudio

#### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes que hayan recibido inmunosupresión por más de dos semanas desde el diagnóstico.

#### **Criterios de eliminación**

1. Deseo voluntario de abandonar el estudio

## **NIÑOS SANOS**

### **Criterios de inclusión**

1. Edad de 2 a 18 años
2. Sin ninguna enfermedad aparente
3. Examen físico normal

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes que hayan recibido algún tipo de tratamiento.

### **Criterios de eliminación**

1. Deseo voluntario de no participar en el estudio.

A los niños sanos se les tomó la presión arterial así como una muestra para creatinina sérica, biometría hemática, proteínas totales y fracciones, examen general de orina y sobrenadante urinario para MCP-1.

## **Variables**

- A. Variable independiente:
  - 1. Valor de MCP1 en suero y orina por ELISA
- B. Variables dependientes:
  - 1. Remisión. Desaparición de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico.
  - 2. Función renal durante su evolución.

Actividad lúpica en otros órganos

## **Descripción de procedimiento**

Se tomaran muestras al inicio de diagnóstico.

-Exploración Física (peso, talla, presión arterial). Se tomará nota de los criterios en los que se realizó el diagnóstico de LES.

-Registro de medicamentos

-Exámenes de laboratorio:

Biometría hemática completa

Creatinina sérica

Proteinuria de 12 horas

Toma de 6 ml de sangre (tubo BD tapa roja)

Toma de orina para colección de sobrenadante urinario y sedimento urinario.

Si los pacientes son sometidos a biopsia renal se anotará número de biopsia y hallazgos histopatológicos.

## **PROCESAMIENTO DE MUESTRAS:**

### *Colección del sedimento urinario*

Un mínimo de 50mL de orina serán colectados por paciente. La orina se colocara en tubos cónicos de 50mL y centrifugada a 3000 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente, el sobrenadante se obtendrá y se almacenara a -80 °C hasta la determinación del MCP-1.

### *ELISA PARA MCP-1*

Se utilizó un kit de ELISA comercial (Quantikine® Human CCL2/MCP1 Immunoassay Catalog number DCP00 SCP00 PDCP00, R&D Systems).

Los valores se expresan pg/mL.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó una descripción de las características demográficas y clínicas de los pacientes.

Se hizo una división entre los pacientes que desarrollaron nefritis lúpica vs. pacientes sin nefritis.

Se analizó el valor de MCP-1 urinario en niños sanos vs. LES

Se analizó el MCP-1 en suero y orina y la clasificación SLEDAI

Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba t de Student o Mann Whitney según la distribución de la variable.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Etapa	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	En e	Feb	Mar	Abr	Ma y	Jun	Jul
Planeación	X															
Material y métodos	X															
Registro y Autorización																
Ejecución de proyecto	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Recolección de datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Almacenamiento de muestras y datos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de datos	X											X	X	X	X	
Descripción de resultados	X											X	X	X	X	
Discusión de resultados	X											X	X	X	X	
Conclusiones del estudio																X
Integración y revisión final															X	
Reporte Preliminar								X								
Reporte Final																X

### Consideraciones éticas

Este estudio se realizó de acuerdo a la Declaración de Helsinki del año 2000 y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

Los investigadores participantes son especialistas en Nefrología Pediátrica, Reumatología Pediátrica, Biología Molecular y Patología por consiguiente están debidamente capacitados para desarrollar la investigación.

Las pruebas de laboratorio que se efectuarán, se realizan habitualmente tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los niños con Lupus eritematoso Sistémico.

La prueba para la investigación de expresión molecular se realizón muestra de sangre obtenida por punción venosa

La información proporcionada por el paciente y sus familiares será de manejo exclusivo de los investigadores y se mantendrá en reserva en el expediente clínico y formatos de recolección de datos del estudio

En el estudio sólo participaron los pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado por escrito; los pacientes o sus familiares conservaon copia del mismo y se ha mantenido la disponibilidad para atender sus dudas o preguntas en el momento que lo requieran.

Dado que se indicará punción venosa para obtención de la muestra de sangre el estudio se considera de riesgo mayor del mínimo.

### **Consideraciones de bioseguridad**

Los lugares de procesamiento de las muestras serán los Laboratorios de Nefrología Clínico y el Laboratorio de Investigación en Nefrología del Departamento de Nefrología. Las muestras de sangre y orina serán recolectadas con las técnicas de asepsia y antisepsia habituales. Los estudios de laboratorio fueron realizados en el laboratorio central y laboratorio de nefrología por lo que sus derivados fueron procesados de acuerdo a estándares aceptados y establecidos. Las placas de PCR de ELISA se descartan en bolsa roja. Se anexa formato de hoja de evaluación de bioseguridad firmado por el investigador responsable.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 17 pacientes los cuales cumplían con criterios para LES. Edad promedio  $11.7 \pm 4.9$  años, con predominio de género femenino (82.4%). Tenían el momento de ingresar al estudio un puntaje SLEDAI elevado con una media de 18.8 con una DE de 7.46 .La demografía de los pacientes se muestra en la Tabla 2

Tabla 2. Demografía de los pacientes

Característica	
Edad (años $\pm$ DS)	$11.7 \pm 4.9$
Género	
Masculino (n,%)	3 (17.6)
Femenino (n,%)	14 (82.4)
Puntaje SLEDAI al momento de Diagnóstico de LES (promedio, %)	$18.82 \pm 7.46$
Hipocomplementemia	13 (76.4%)
Anti-DNA	11 (64.7%)
Anticuerpos antinucleares	10 (58.8%)
Anticoagulante lúpico	3 (17.6%)
Nefritis inicial	16 (94.1%)

En los controles sanos incluyeron un total de 25 niños con predominio del sexo masculino (Tabla 3).

Tabla 1. Demografía de los controles .

<b>Característica</b>	
<b>Grupo de edad (n, %)</b>	
< 5 años	7 (28)
5 – 10 años	10 (40)
>10 años	8 (32)
<b>Género</b>	
Masculino (n,%)	16 (64%)
Femenino (n,%)	9 (36%)
Creatinina sérica mg/dL (promedio ± DS)	0.46 ±0.12
Depuración de Creatinina mL/min/1.73m <sup>2</sup> SC (promedio ± DS)	147 ± 39.2
MCP1 urinario pg/mL (promedio ± DS)	118.5 ±124.13

Al inicio del diagnóstico un total de 16 pacientes que corresponden al 94.1% presentaron alteraciones a nivel renal, todos ellos presentaron algún grado de proteinuria. Sólo un paciente no tuvo nefritis (Tabla 4).

Se realizó biopsia renal a 13 pacientes. La lesión predominante fue la nefropatía lúpica clase IV en un 61.5%, siguiendo en orden descendente clase II en 23 % y clase VI en 15% los cuales requirieron tratamiento dialítico.

Tabla 4. Datos de Nefritis, valores de MCP-1 en orina y en sangre periférica basales.

Característica	
Hematuria	13 (76.4%)
Proteinuria (>4mg/m <sup>2</sup> sc/h)	16 (94.1%)
Cilindruria	10(58.8.5)
Insuficiencia renal aguda	3(17.6%)
Insuficiencia renal crónica	2(11.7%)
Biopsia renal en los primeros 3m del Dx	13(76.4%)
Clase II	3
Clase IV	8
Clase VI	2
MCP1 en orina (pg/mL)	3430.7 ± 2542.4
MCP1 en suero (pg/ml) (mediana, percentil 25th y 75th )	479 (69, 2065)

Los valores de MCP-1 en suero tuvieron una mediana de 479, el promedio normal reportado en el método es de 370, sin embargo no se realizó este estudio en nuestros controles sanos .

El valor de MCP-1 en orina de los pacientes con LES fué significativamente mayor que en los niños sanos (Mann Whithney  $p < 0.0001$ )(Gráfico 1).

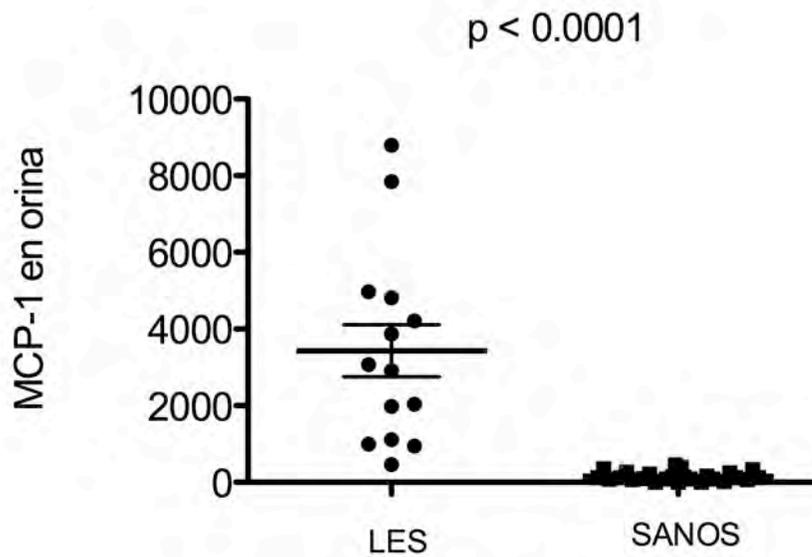


Gráfico 1. Valores de MCP-1 en orina en niños al momento del Diagnóstico de LES y niños sanos.



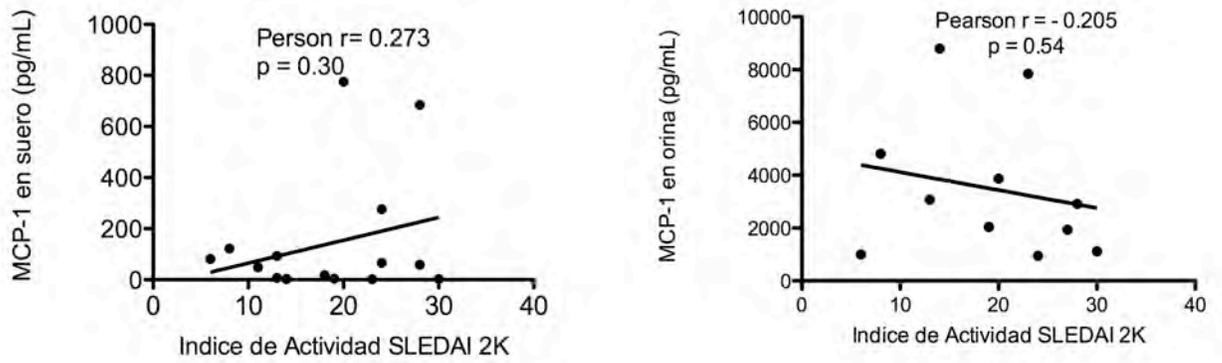


Grafico 3. MCP-1 en suero y en orina y relación con Índice de actividad

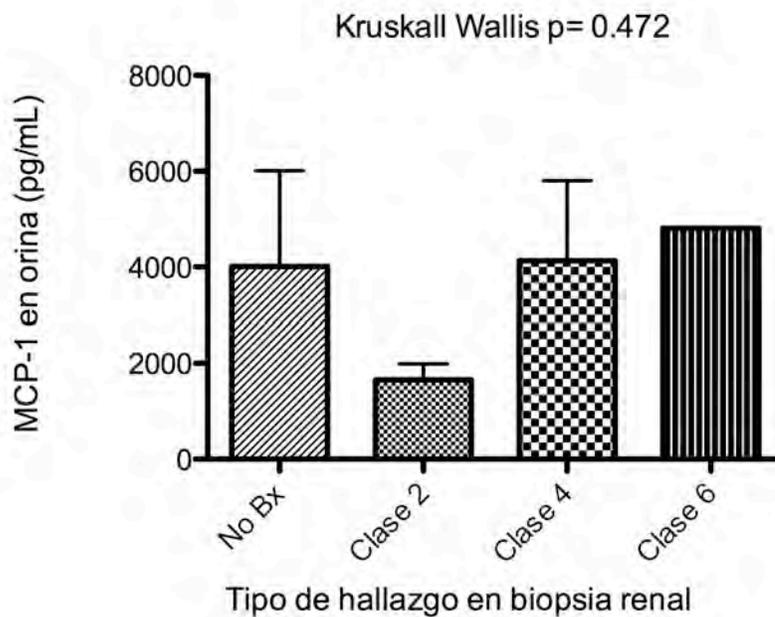


Gráfico 4. Niveles de MCP-1 en orina según hallazgo de biopsia renal.

Tabla 5. Valores de MCP-1 en orina y en sangre (pg/mL) periférica basales según condición clínica. Expresados como mediana y rango

Característica	
MCP-1 urinario con elevación de Cr	4512 (20-4972)
MCP-1 urinario sin elevación de Cr	2009 (945-3073)
MCP-1 urinario en presencia de nefritis	1115 (998-7842)
MCP-1 urinario en presencia de Sx Nefrótico	2913 (459-8797)
MCP1 urinario en Nefropatía Clase II	1518 (998-203)
MCP1 urinario en Nefropatía Clase IV	3871 (459-8795)
MCP1 sérico en Nefropatia Clase II	2079 (80-4078)
MCP1 Sérico en Nefropatía Clase IV	275 (17-3518)

De los pacientes incluidos, cuatro murieron antes de 6 meses de seguimiento (23.5%), con actividad lúpica e infección. Dos pacientes desarrollaron uremia terminal y fueron trasladados a otra institución.

## DISCUSION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica compleja, que se diagnostica en el 20% de los casos en las primeras 2 décadas de la vida, y que es el resultado de la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos<sup>1</sup>. En los niños, la forma de presentación, la evolución clínica y los hallazgos inmunológicos se diferencian muy poco de los de los adultos con LES. Aunque hay múltiples estudios que sugieren que el Lupus Eritematoso sistémico en pediatría tiene diferencia en los signos y síntomas de presentación y un curso de la enfermedad más severo y agresivo que el LES en adultos.

En la última década, el pronóstico de los pacientes con LES ha mejorado notablemente. Pero a pesar de la similitud en las opciones diagnósticas y terapéuticas en niños y adultos, existen aspectos especiales que se deben considerar en niños y adolescentes con LES: las formas del lupus eritematoso sistémico pediátrico LES son más graves que las de la población adulta.

La Nefritis lúpica es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en LES. Numerosos estudios demuestran que los anticuerpos anti-DNA juegan un rol importante en la patogenia de la nefritis lúpica así como los factores de crecimiento del endotelio vascular juegan un papel protector en la progresión de la nefritis. En un estudio realizado por Giuseppe, 1996 se demostró que el incremento de la producción de MCP-1 en el espacio intersticial juega un papel importante en la producción de monocitos y por lo tanto mayor daño intersticial.

Es por lo tanto de suma importancia conocer marcadores tempranos para predecir el pronóstico de los pacientes pediátricos con LES.

Por lo que el presente estudio hace referencia a la medición del MCP-1 tanto en suero como en orina en pacientes con diagnóstico reciente de LES, y en orina en niños sanos.

No encontramos una correlación significativa entre el índice de actividad y el MCP-1 en suero o en orina, sin embargo vale la pena resaltar que 15/17 pacientes tuvieron un índice de actividad considerado como severo (SLEDAI > 8) al momento de toma de la muestra, y los valores de MCP-1 en suero de los dos

pacientes índice de actividad moderado (uno con SLEDAI de 8 y otro de 6) fueron notablemente menores que en aquellos con SLEDAI>8, desafortunadamente por el escaso número de pacientes no se pudo realizar prueba estadística.

Al realizar este estudio consideramos que el MCP-1 en orina podría ser un marcador de nefritis lúpica, y encontramos que valores de MCP-1 urinario son significativamente mayores al momento del diagnóstico de LES comparado con los valores de niños sanos. Sin embargo con el tamaño de muestra obtenido no pudimos esclarecer si el MCP-1 en orina predice la presencia de nefritis (16/17 pacientes tenían nefritis desde el inicio), la literatura reporta que al momento del diagnóstico de LES 75% de los pacientes pediátricos pueden tener un grado de afectación renal que varía desde hallazgos leves en el urianalisis hasta disminución de la filtración glomerular. Nuestros pacientes acuden a tercer nivel de atención médica generalmente después de varios meses de haber iniciado síntomas, por esta razón la proporción de pacientes con nefritis en nuestro estudio pudo haber sido mayor. Se realizó biopsia guiada por ultrasonido a la mayoría de nuestros pacientes, concluyendo al igual que los reportes a nivel mundial, que la lesión que prevalece es la clase IV (47%). La prevalencia de insuficiencia renal fué de 11.7%. No encontramos diferencia en los niveles de MCP-1 urinario según el grado de nefritis, pero la muestra es pequeña. La mortalidad en los primeros seis meses es alta (23.5%).

## CONCLUSIONES

1. 94.5% de los pacientes tuvieron nefropatía al momento del diagnóstico de LES
2. La nefropatía más frecuente fue la Clase IV de la OMS (47%)
3. La prevalencia de insuficiencia renal fue de 11.5%
4. EL MCP-1 en orina está significativamente elevado al momento del diagnóstico de LES en niños vs. niños sanos
5. El MCP-1 en suero tiene una correlación positiva con la actividad lúpica, sin embargo no encontramos significancia estadística.
6. La mortalidad en nuestra serie fue de 23.5% antes de seis meses
7. Es necesario incluir a más pacientes en el estudio y prolongar el seguimiento.

### **Referencias Bibliográficas:**

1. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: Analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:456-9.
2. Hiraki LT, Benseler S. Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Study. *J Pediatr - April 2008; 152(4); 550-556.*
3. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28: 561-77.
4. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol.* 1995;34:866-72.
5. Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr.* 1999;135:500-5.
6. Carreno L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, González CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8:287-92.
7. Petri M. Lupus in Baltimore: evidence-based “clinical pearls” from the Hopkins lupus Cohort. *Lupus* 14. 970-973.2005;
8. Garcia M.A., Marcos J.C., Marcos A.I., Pons-Estel B.A., Wojdyla D., Arturi A., et al: Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 14. 938-946.2005;
9. Swaak A.J., van den Brink H.G., Smeenk R.J., Manger K., Kalden J.R., Tosi S., et al: Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a

- disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)* 38. 953-958.1999;
10. Iqbal S., Sher M.R., Good R.A., Cawkwell G.D.: *Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. J Pediatr* 135. 500-505.1999;
  11. Benseler SM, Silverman ED. *Systemic lupus erythematosus. Pediatr Clin North Am.* 2005;52:443-67.
  12. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska-Markovic J, Eric-Marinkovic J, et al. *Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. Pediatr Nephrol.* 2004;19:36-44.
  13. Miettunen PM, Ortiz-Álvarez O, Petty RE, Cimaz R, Malleson PN, Cabral DA, et al. *Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. J Rheumatol.* 2004;31:1650-4.
  14. Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. *The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. J Rheumatol.* 2002;29:1536-42.
  15. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. *Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: Cumulative disease activity and medication use predict disease damage. Arthritis Rheum.* 2002;46:436-44.
  16. Lo JT, Tsai MJ, Wang LH, Huang MT, Yang YH, Lin YT, et al. *Sex differences in pediatric systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 135 cases. J Microbiol Immunol Infect.* 1999;32:173-8.
  17. Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. *The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;25:3-12.
  18. Swaak AJ, Nossent JC, Bronsveld W, Van Rooyen A, Nieuwenhuys EJ, Theuns L, et al. *Systemic lupus erythematosus. II. Observations on the occurrence of exacerbations in the disease course: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. Ann Rheum Dis.* 1989;48:455-60.
  19. Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. *Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. Pediatrics.* 1989;83:235-9.

20. Vyas S, Hidalgo G, Baqi N, Von Gizycki H, Singh A. Outcome in African-American children of neuropsychiatric lupus and lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:45-9.
21. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35:630-40.
22. Silverman ED, Lang B. An overview of the treatment of childhood SLE. *Scand. J. Rheumatology* 1997; 26: 241-246.
23. Lacks S, White P. Morbidity associated with childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17: 941-945.
24. Tejani A, Nicastrri AD, Chen CK, et al. Lupus nephritis in black and Hispanic children. *Am. J Dis Children* 1983; 137: 481-483.
25. Appenzeller S., Marini R., Costallat L.T.: Damage did not independently influence mortality in childhood systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 25. 619-624.2005;
26. Brunner H.I., Silverman E.D., To T., Bombardier C., Feldman B.M.: Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum* 46. 436-444.2002;
27. Houghton K.M., Page J., Cabral D.A., Petty R.E., Tucker L.B.: Systemic lupus erythematosus in the pediatric North American native population of British Columbia. *J Rheumatol* 33. 161-163.2006;
28. Ravelli A., Duarte-Salazar C., Buratti S., Reiff A., Bernstein B., Maldonado-Velazquez M.R., et al: Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 49. 501-507.2003;
29. Stoll T., Sutcliffe N., Mach J., Klaghofer R., Isenberg D.A.: Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus: a 5-year prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 43. 1039-1044.2004;
30. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, *British Isles Lupus*

- Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999;42:1354-60.*
31. *Bader-Meunier B, Quartier P, Deschenes G, Cochat P, Haddad E, Kone-Paut I, et al. [Childhood-onset systemic lupus erythematosus]. Arch Pediatr. 2003;10:147-57.*
  32. *Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. Pediatr Dermatol. 1998;15:342-6.*
  33. *Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982;25:1271-7.*
  34. *Schmugge M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. J Pediatr. 2003;143:*
  35. *Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore). 1999;78:167-75.*
  36. *Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2003; 12:820-6*
  37. *Levy DM, Massicotte MP, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Thromboembolism in paediatric lupus patients. Lupus. 2003; 12:741-6.*
  38. *Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2001;28:854-9.*
  39. *Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, Gilday DL, Laxer RM, Silverman ED. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. J Pediatr. 1998;132:109-16.*
  40. *Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldana G, et al. High insulin levels and*

- increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2004;50:160-5*
41. Arkachaisri T, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood. *Curr Opin Rheumatol. 1999;11: 384-92.*
  42. Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus in childhood and adolescence. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
  43. Lee T, Von Scheven E, Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheumatol. 2001;13:415-21.*
  44. Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, Castellani W, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: A study on lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus. 1998;7:545-50.*
  45. Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, Ekim M, Ileri M, Orgerin Z, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A report of five cases. *Rheumatology (Oxford). 2004;43:587-91.*
  46. Bakkaloglu A. Lupus nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant. 2001;16 Suppl 6:126-8.*
  47. Sandborg CI. Childhood systemic lupus erythematosus and neonatal lupus syndrome. *Curr Opin Rheumatol. 1998;10: 481-7.*
  48. Zappitelli M, Duffy C, Bernard C, Scuccimarri R, Watanabe Duffy K, Kagan R, et al. Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol. 2004;19:503-10.*
  49. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Remy P, Mignon F, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int. 2000;58:1160-73.*
  50. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children: a review of 167 patients. *Pediatrics. 1994;94:335-40.*
  51. Tseng JC. Elevated serum anti-endothelial cell autoantibodies titer is associated with lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect - 2007; 40(1): 50-5*

52. Szeto C.C., Chan R.W., Lai K.B., et al. Messenger RNA expression of target genes in the urinary sediment of patients with chronic kidney diseases . *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20 : pp 105-113.
53. Cheuk-Chun S. mRNA Expression of Target Genes in the Urinary Sediment as a Noninvasive Prognostic Indicator of CKD. ***Amm J Kidney Dis.*** Apr 2006 ; 47(4): 578-86.
54. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
55. Gladman DD, Gryler E., Goldsmith C, Folin P, Liang M et al. The development and initial validation of Systemic Lupus Erythematosus Collaboratin Clinics /American College of Rheumatology Damage Index for SLE. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369.
56. Isenberg D, Bacon P, Bombardier C, Gladman DD, Goldsmith CH, Kalunian K, LiangM., Madison P, Niven O et al. Criteria for assesing disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 1395-1396.
57. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A Disease Activity Index for lupus patients. *The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
58. Accurately describing changes in Disease Activity in Systemica Lupus Erythematosus. Gladman D., Urowitz M., Kagal A, Hallet D. *J Rheum* 2000; 27: 377-9.
59. Gladman D., Ibanez D., Urovitz M. Systemic Lupus Erythematosus Diseases Activity Index 2000. *J Rheum* 2002; 29(2): 288-291.
60. Sjowal C, Bengtsson, Sturfelt G, Skogh T. Serum levels of autoantiboidies againts monomeric C-Reactive Protein are correlate with disease activity in SLE. *Arthritis Rheum Ter* 2004; 6(2): 87-94.
61. Brunner H.I., Silverman E.D., To T., Bombardier C., Feldman B.M.: Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum* 46. 436-444.2002;

62. Mageed RA, Prud'homme GJ. Immunopathology and the gene therapy of lupus. *Gene Ther.* 2003;10:861-74.
63. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1997;100:3019-26.
64. Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WU, Park SH, Lee SH, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:R295-302.
65. Hochberg MC. Prevalence of systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1981-2. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:664-6.
66. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med.* 1975;59:533-52.
67. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992;35:311-8
68. Kelly JA, Moser KL, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus: Putting the pieces together. *Genes Immun.* 2002;3 Suppl 1:71-85.
- Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity.* 2001;15:397-408
69. Sestak AL, Nath SK, Harley JB. Genetics of systemic lupus erythematosus: How far have we come? *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:223-44.
70. Wu J, Edberg JC, Redecha PB, Bansal V, Guyre PM, Coleman K, et al. A novel polymorphism of FcγRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest.* 1997;100:1059-70.
71. Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:431-56.

72. Goto M, Tanimoto K, Horiuchi Y. Natural cell mediated cytotoxicity in systemic lupus erythematosus: Suppression by antilymphocyte antibody. *Arthritis Rheum.* 1980;23:1274-81.
73. Kyttaris VC, Tsokos GC. T lymphocytes in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:548-52.
74. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. A disease with a complex pathogenesis. *Lancet.* 2001;358.
75. Inghirami G, Simon J, Balow JE, Tsokos GC. Activated T lymphocytes in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus induce B cells to produce immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6:269-76.
76. Xu L, Zhang L, Yi Y, Kang HK, Datta SK. Human lupus T cells resist inactivation and escape death by upregulating COX-2. *Nat Med.* 2004;10:411-5.
77. Schwedler SB. C-Reactive Protein: A Family of Proteins to Regulate Cardiovascular Function *Am J Kidney Dis* - 01-FEB-2006; 47(2): 212-22
78. Lima G. MCP-1, RANTES, and SDF-1 polymorphisms in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. *Lima G - Hum Immunol* 2007; 68(12): 980-5
79. Yoshimoto S. Elevated Levels of Fractalkine Expression and Accumulation of CD16+ Monocytes in Glomeruli of Active Lupus Nephritis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1): 47-58
80. Brown KS. Monocyte chemoattractant protein-1: plasma concentrations and A(-2518)G promoter polymorphism of its gene in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007; 34(4): 740-6
81. Gasque P.: Complement: A unique innate immune sensor for danger signals. *Mol Immunol* 41. 1089-1098.2004;
82. Hsu M., Ember J., Wang M., Prossnitz E.R., Hugli T.E., Ye R.D.: Cloning and functional characterization of the mouse C3a anaphylatoxin receptor gene. *Immunogenetics* 47. 64-72.1997;
83. Braun M.C., Reins R.Y., Li T.B., et al: Renal expression of the C3a receptor and functional responses of primary human proximal tubular epithelial cells. *J Immunol* 173. 4190-4196.2004;

84. Bao L., Osawe I., Haas M., Quigg R.J.: Signaling through up-regulated C3a receptor is key to the development of experimental lupus nephritis. *J Immunol* 175. 1947-1955.2005;
85. Mizuno M - High levels of complement C3a receptor in the glomeruli in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* - 01-MAY-2007; 49(5): 598-606
86. Sabry AA. Markers of inflammation and atherosclerosis in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Nephrology* 2006; 11(4): 329-35
87. Sabry A. Correlation between levels of TNF-alpha and IL-6 and hematological involvement in SLE Egyptian patients with lupus nephritis. *Int Urol Nephrol* 2006; 38(3-4): 731-7
88. Ziolkowska M., Maslinski W.: Laboratory changes on anti-tumour necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 15. 267-273.2003;
89. Stokes M.B., Foster K., Markowitz G.S., et al: Development of glomerulonephritis during anti-TNF- $\alpha$  therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 20. 1400-1406.2005;
90. Shakoor N., Michalska M., Harris C.A., Block J.A.: Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 359. 579-580.2002;
91. Mor A., Bingham C., Barisoni L., Lydon E., Belmont H.: Proliferative lupus nephritis and leucocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 32. 740-743.2005;
92. Saint Marcoux B., De Bandt M.: Vasculitides induced by TNF- $\alpha$  antagonists: A study of 39 patients in France. *Joint Bone Spine Rev Rheum* 73. 710-713.2006;
93. De Bandt M., Saint Marcoux B.: Tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade and the risk of vasculitis. *Ann Rheum Dis* 65. 1534-1535.2006;
94. Orpin S.D., Majmudar V.B., Soon C., Azam N.A., Salim A.: Adalimumab causing vasculitis. *Br J Dermatol* 154. 998-999.2006;
95. Simms R, Kipgen D. ANCA-Associated Renal Vasculitis Following Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Therapy. *Amm J Kidney Diseases* - Volume 51, Issue 3 (March 2008)

96. Haake H. Development of systemic lupus erythematosus with focal proliferative lupus nephritis during anti-TNF-alpha therapy for psoriatic arthritis. *Med Klin* 2007; 102(10): 852-7. abstract
97. Little M.A., Bhangal G., Smyth C., et al: Therapeutic effect of anti-TNF- $\alpha$  antibodies in an experimental model of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 17. 160-169.2006;
98. Noronha I.L., Kruger C., Andrassy K., et al: In situ production of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-2R in ANCA-positive glomerulonephritis. *Kidney Int* 43. 682-692.1993;
99. Zaenker M., Arbach O., Helmchen U., Glorius P., Ludewig S., Braasch E.: Crescentic glomerulonephritis associated with myeloperoxidase-antineutrophil-cytoplasmic antibodies: First report on the efficacy of primary anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Int J Tissue React* 26. 85-92.2004;
100. Stone J.H., Uhfelder M.L., Hellmann D.B., Crook S., Bedocs N.M., Hoffman G.S.: Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: A six month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 44. 1149-1154.2001;
101. Bartolucci P., Ramanoelina J., Cohen P., et al: Efficacy of the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: An open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 10. 1126-1132.2002;
102. Booth A., Harper L., Hammad T., et al: Prospective study of TNF- $\alpha$  blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 15. 717-721.2004;
103. Anonymous Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 352. 351-361.2005;
104. . Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:1526-33.
105. Arce E, Jackson DG, Gill MA, Bennett LB, Banchereau J, Pascual V. Increased frequency of pre-germinal center B cells and plasma cell precursors in the blood of children with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2001;167:2361-9.

106. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science*. 2003;301:1374-7.
107. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, Tsuiji M, Meffre E, Pascual V, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *En prensa. J Exp Med*. 2005.
108. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science*. 2001;294:1540-3.
109. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*. 2003;197:711-23.
110. Winoto A, Littman DR. Nuclear hormone receptors in T lymphocytes. *Cell*. 2002;109 Suppl59.:57-66.
111. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*. 1994;179:1317-30.
112. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:685-711.
113. McMurray RW, Suwannaroj S, Ndebele K, Jenkins JK. Differential effects of sex steroids on T and B cells: Modulation of cell cycle phase distribution, apoptosis and bcl-2 protein levels. *Pathobiology*. 2001;69:44-58.
114. Rosen A, Casciola-Rosen L, Ahearn J. Novel packages of viral and self-antigens are generated during apoptosis. *J Exp Med*. 1995;181:1557-61.
115. Nakamura N, Ban T, Yamaji K, Yoneda Y, Wada Y. Localization of the apoptosis-inducing activity of lupus anticoagulant in an annexin V-binding antibody subset. *J Clin Invest*. 1998;101: 1951-9.
116. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001;28:780-5.

117. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314: 614-9.
118. Aguilón JC, Escobar A, Ferreira V, Aguirre A, Ferreira L, Molina MC et al. Daily production of human tumor necrosis factor in lipopolysaccharide (LPS) - stimulated ex vivo blood culture assays. *Eur Cytokine Netw* 2001; 12: 105-10.
119. Beg AA, Baltimore D. An essential role for NF- $\kappa$ B in preventing TNF- $\alpha$ -induced cell death. *Science* 1996; 274: 782-4.
120. [Plenge RM](#), [Criswell LA](#). Genetic variants that predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: current challenges and future directions. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Mar;20(2):145-52.
121. [Mancarella L](#), [Bobbio-Pallavicini F](#). Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers: the GISEA study. *J Rheumatol*. 2007 Aug;34(8):1670-3. Epub 2007 Jul 1
122. [Fernández-Nebro A](#) Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1191-9.
123. [Hyrich KL](#), [Watson KD](#), [Silman AJ](#), [Symmons DP](#) Predictors of response to anti-TNF- $\alpha$  therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1558-65
124. Breunan FM, Maini RN, Feldman M. TNF $\alpha$ : a pivotal role in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 6: 485-516
125. [Zhu LJ](#), [Yang X](#), [Chen WY](#), [Li XY](#), [Ji YL](#), [Mao HP](#), [Nie J](#), [Yu XQ](#). Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling adapter proteins in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *EN PROGRESO* 2007 Nov 27;87(44):3102-6.
126. [Zhu L](#), [Yang X](#), [Chen W](#), [Li X](#), [Ji Y](#), [Mao H](#), [Nie J](#), [Yu X](#). Decreased expressions of the TNF- $\alpha$  signaling adapters in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) are correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2007 Sep;26(9):1481-9.

127. Jacob CO, Fronek Z, Lewis GD. Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of tumor necrosis factor- $\alpha$ : relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1233-7.
128. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, et al. Association of tumor necrosis factor alpha (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF- $\alpha$  by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 1993; 23: 224-31.
129. [Prasad P, Tiwari AK, Kumar KM, Ammini AC, Gupta A, Gupta R, Thelma BK](#). Association of TGF $\beta$ 1, TNF $\alpha$ , CCR2 and CCR5 gene polymorphisms in type-2 diabetes and renal insufficiency among Asian Indians. *BMC Med Genet*. 2007 Apr 12;8:20
130. [Fontaine-Bisson B, Wolever TM](#) Tumor necrosis factor alpha -238G>A genotype alters postprandial plasma levels of free fatty acids in obese individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007 May;56(5):649-55.
131. [Krayenbuehl PA, Wiesli P, Schmid M, Schmid C, Ehses JA, Hersberger M, Vetter W, Schulthess G](#). TNF- $\alpha$  -308G>A polymorphism modulates cytokine serum concentrations and macrovascular complications in diabetic patients on aspirin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 May;115(5):322-6.
132. [Dedoussis GV, Panagiotakos DB](#), Association between TNF- $\alpha$  -308G>A polymorphism and the development of acute coronary syndromes in Greek subjects: the CARDIO2000-GENE Study. *Genet Med*. 2005 Jul-Aug;7(6):411-6.
133. [Vendrell J, Fernandez-Real JM, Gutierrez C, Zamora A, Simon I, Bardají A, Ricart W, Richart C](#). A polymorphism in the promoter of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene (-308) is associated with coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2003 Apr;167(2):257-64.
134. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. TNF $\alpha$ : a key component of obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-8.
135. Liang H, Yin B, Zhang H, Zhang S, Zeng Q, Wang J, Jiang X, Yuan L, Wang CY, Li Z. Blockade of TNFR1-mediated TNF- $\alpha$  signaling

protected Wistar rats from diet-induced obesity and insulin resistance. *Endocrinology*. 2008 Mar 13

136. [Fontaine-Bisson B](#), [Wolever TM](#), [Chiasson JL](#), [Rabasa-Lhoret R](#), [Maheux P](#), [Josse RG](#), [Leiter LA](#), [Rodger NW](#), [Ryan EA](#), [Connelly PW](#), [Corey PN](#), [El-Sohemy A](#). Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha modify the association between dietary polyunsaturated fatty acids and fasting HDL-cholesterol and apo A-I concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep;86(3):768-74.
137. González-Sánchez JL, Martínez-Calatrava MJ. Interaction of the -308G/A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha gene with single-nucleotide polymorphism 45 of the adiponectin gene: effect on serum adiponectin concentrations in a Spanish population. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):97-103.
138. Zinman B, Hanley AJG, Harris SB. Circulating tumor necrosis factor-alpha concentrations in a native canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 272-8.
139. [B](#), [Visseren FL](#), [Bouter KP](#), [Diepersloot RJ](#). Infection-induced inflammatory response of adipocytes in vitro. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Mar 18
140. Tracey K, Cerami A. Tumor necrosis factor: An updated [ouwman JJ](#) review of its biology. *Crit Care Med* 1993; 21: s415-22.
141. [Asensi V](#), [Rego C](#), [Montes AH](#), [Collazos J](#), [Carton JA](#), [Castro MG](#), [Alvarez V](#), [Fernández C](#), [Maradona JA](#), [Valle-Garay E](#). IL-1beta (+3954C/T) polymorphism could protect human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients on highly active antiretroviral treatment (HAART) against lipodystrophic syndrome. *Genet Med*. 2008 Mar;10(3):215-23.
142. [Herbein G](#), [Varin A](#), [Larbi A](#), [Fortin C](#), [Mahlknecht U](#), [Fulop T](#), [Aggarwal BB](#). Nef and TNFalpha are coplayers that favor HIV-1 replication in monocytic cells and primary macrophages. *Curr HIV Res*. 2008 Mar;6(2):117-29.
143. [Andrade RM](#), [Lima PG](#), [Filho RG](#), [Hygino J](#), [Milczanowski SF](#), [Andrade AF](#), [Lauria C](#), [Brindeiro R](#), [Tanuri A](#), [Bento CA](#). Interleukin-10-secreting CD4 cells from aged patients with AIDS decrease in-vitro HIV replication and tumour necrosis factor alpha production. *AIDS*. 2007 Aug 20;21(13):1763-70.

144. [Domingo P, Vidal F, Domingo JC, Veloso S, Sambaat MA, Torres F, Sirvent JJ, Vendrell J, Matias-Guiu X, Richart C; HIV-FRS Study Group.](#) Tumour necrosis factor alpha in fat redistribution syndromes associated with combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients: potential role in subcutaneous adipocyte apoptosis. *Eur J Clin Invest.* 2005 Dec;35(12):771-80
145. [Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML.](#) Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood.* 2000 May 15;95(10):3191-8.
146. [Thea DM, Porat R, Nagimbi K, Baangi M, St Louis ME, Kaplan G, Dinarello CA, Keusch GT.](#) Plasma cytokines, cytokine antagonists, and disease progression in African women infected with HIV-1. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 15;124(8):757-62.
147. Hober D, Haque A, Wattré P. Production of tumour necrosis factor-alpha (TNF-a) and interleukin-1 (IL-1) in patients with AIDS. Enhanced level of TNF-a is related to a higher cytotoxic activity. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 329-33.
148. Rood MJ, Van Krugten MV, Zanelli E, Van Der Linden MW, Keijsers V, Schreuder GMT. TNF -308 and HLA-DR3 alleles contribute independently to susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 129-34.
149. Zúniga J, Vargas-Alarcón G, Hernández-Pacheco G, Portal-Celhay C, Yamamoto-Furusho JK, Granados J. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms in Mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Genes Immun* 2001; 2: 363-6.
150. [Feyen O, Lueking A, Kowald A, Stephan C, Meyer HE, Göbel U, Niehues T.](#) Off-target activity of TNF-alpha inhibitors characterized by protein biochips. *Anal Bioanal Chem.* 2008 Mar 16;
151. [Kolarz B, Targońska-Stepniak B, Darmochwał-Kolarz D, Majdan M.](#) [Autoimmune aspects of treatment with TNF-alpha inhibitors [Postepy Hig Med Dosw \(Online\)](#). 2007 Aug 28;61:478-84

152. *Feldman M, Maini RN. Anti-TNF $\alpha$  therapy of rheumatoid arthritis: What have we learned? Annu Rev Immunol 2001; 19: 163-96.*

## ANEXOS

### **CARTA DE ASENTIMIENTO DEL MENOR PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**Título del estudio:** *MCP1 EN SUERO Y EN ORINA EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y SU CORRELACION CON ACTIVIDAD LUPICA*

#### *Introducción*

Deseamos a invitarte a participar en este estudio de investigación que se llevará cabo en el Hospital Infantil de México; tu participación es voluntaria.

Tú puedes decidir no participar en el estudio.

La investigación puede proporcionarnos información que te ayude a ti y a otros niños con la misma enfermedad que la que tú tienes, en el futuro.

Antes de decidir participar, tómate el tiempo que requieras para realizar cualquier pregunta y discutir este estudio con cualquier persona que participe en la investigación o con tu familia.

#### **Finalidad del estudio**

El Lupus Eritematoso Sistemico, como el que presentas es una enfermedad generalizada en la que las celulas de defensas de tu cuerpo atacan a tus tejidos por no reconocerlos como propios, es una enfermedad que se manifiesta en formas muy diferentes, la causa que lo provoca no se conoce aún.

Al ser una enfermedad generalizada, significa que son múltiples los órganos que pueden dañarse entre los más afectados están: las articulaciones, los riñones, las superficies serosas y las paredes vasculares. El daño de tu riñon es una complicación frecuente en esta enfermedad, con una importante influencia en el pronóstico para tu vida.

Por lo que necesitamos diagnosticar de forma rapida la presencia de daño a tu riñon mediante un estudio en sangre y en tu orina, comparando con los resultados que se obtengan en tu estudio de biopsia en el cual se realiza un piquetito en tu espalda y analizar el tejido de tu riñon pero a pesar de que la biopsia es el mejor metodo hasta ahora para hacer el diagnostico de nefropatia Lúpica se han diseñado nuevas tecnicas para darle seguimiento a tu riñon sin biopsia aunque eso debe ser corroborado para poder utilizarlo así como la posibilidad de poder valorar tu mejoria gracias a tu tratamiento mediante estos analisis de sangre y orina.

## **Procedimiento del estudio**

Si tú aceptas participar en este estudio se tomará una muestra de sangre de una de las venas de tu brazo y una muestra de orina

### *Riesgos y molestias*

Vas a sentir dolor en el sitio de la punción de tu vena; sin embargo, es de esperar que este dolor ceda en los siguientes minutos.

### *Beneficios*

Si se demuestra que tú tienes estas moléculas en tu sangre podremos vigilarte e ir valorando la efectividad de tu tratamiento

### *Accesibilidad de los investigadores y confidencialidad*

Los médicos que te atienden estarán en todo momento, dispuestos a responder a todas tus preguntas e inquietudes respecto a los resultados del estudio que te será practicado.

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de tus resultados y solamente tú, tus familiares y los médicos conocerán el resultado del mismo.

### *Problemas o preguntas*

Si surgiera algún problema o tuvieses una pregunta con respecto a este estudio, a tus derechos como participante en la investigación o cualquier situación relacionada con la misma, debes comunicarte con los médicos que participan en este estudio: Dr. Benjamín Romero Navarro, Dra. Mara Medeiros Domingo, Dra. Gabriela Hermosillo Márquez, Dr. Saúl Valverde Rosas y Dr. Luis Velásquez-Jones, del Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, extensiones 2114.

## **Documento de consentimiento**

Tú puedes decidir no participar en el estudio. En cualquier caso, no perderás ninguna prestación a la que tengas derecho. Te sugerimos que conserves copia de este documento para consultarlo posteriormente.

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutir las y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi consentimiento para participar en este estudio.

Nombre y firma del sujeto de estudio

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Médico responsable: Nombre, posición en el Hospital, teléfono, firma.

Nombre del Investigador principal en donde puede referir al familiar en caso de duda:

Dr. Luis Velásquez Jones/Dra. Mara Medeiros Domingo, Departamento de Nefrología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, Ext. 1205 y 1207.

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**Título del estudio:** *MCP1 EN SUERO Y EN ORINA EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y SU CORRELACION CON ACTIVIDAD LUPICA*

### **Introducción**

Deseamos a invitarlo a participar en este estudio de investigación que se llevará cabo en el Hospital Infantil de México.

Su participación es voluntaria. Usted puede decidir no participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento. En cualquier caso no perderá ninguna forma de atención médica en el Hospital.

La investigación puede proporcionar información que ayude, en el futuro inmediato, a otros niños con la misma enfermedad que la de su hijo(a).

Antes de decidir participar, lea con cuidado el presente documento y tómese el tiempo que requiera para realizar cualquier pregunta o discutir este estudio con cualquier persona que participe en la investigación, con su familia o con cualquier otro profesional de la salud.

### **Finalidad del estudio**

El Lupus Eritematoso Sistemico, como el que presenta su hijo(a) es una enfermedad de carácter autoinmune, en donde el cuerpo produce anticuerpos contra sí mismo. No se sabe la causa; sin embargo, los factores genéticos y una respuesta inmunitaria anormal probablemente contribuyen a producir la enfermedad. El principal mecanismo de la lesión tisular parece ser el depósito de inmunocomplejos circulantes, también estarían implicados otros mecanismos como los anticuerpos anti-tisulares y la formación de inmunocomplejos in situ.

Al ser una enfermedad sistémica, múltiples son los órganos y/o aparatos que puede comprometer, entre los más afectados están: las articulaciones, los riñones, las superficies serosas y las paredes vasculares (3). La afectación renal es una complicación frecuente en esta enfermedad, con una importante influencia en el pronóstico de la misma aumentando la morbimortalidad de los pacientes que la padecen

Al momento actual El pronóstico y tratamiento del LES con afectación renal depende de la naturaleza de la lesión renal subyacente, del grado de alteración funcional renal y de la actividad y cronicidad de las lesiones renales detectadas por biopsia, a pesar de que la biopsia es el standar de oro para el diagnostico de nefropatia Lúpica se han diseñado nuevas tecnicas de diagnostico mediante tecnicas de biología molecular y se han realizado investigaciones sobre biomarcadores urinarios y sericos así como en muestras histopatologicas con la finalidad de correlacionar la expresión de estas moléculas con la presencia de actividad y la expresión posterior al tratamiento medico. Ya que se podria

realizar el diagnóstico de forma más precoz y mediante un procedimiento menos invasivo.

### **Procedimiento del estudio**

Si usted acepta que su hijo participe en este estudio solamente se le puncionará una vena del brazo para obtener 5 mililitros de sangre venosa y se recolectará una muestra de orina.

#### *Riesgos y molestias*

Su niño presentará dolor en el sitio de la punción venosa; este dolor cede en los siguientes minutos después de la punción.

### **Beneficios**

Si se demuestra que su niño presenta la expresión de MCP1, valoraremos de forma temprana el diagnóstico precoz de nefropatía Lúpica y su adecuada respuesta al tratamiento en caso de cursar con nefritis Lúpica.

### **Procedimientos alternativos y costos**

La obtención de la muestra de sangre no tendrá costo para usted.

#### *Accesibilidad de los investigadores y confidencialidad*

Los médicos que atienden a su hijo estarán en todo momento, dispuestos a responder a todas sus preguntas e inquietudes respecto a los resultados del estudio que se realizará a su hijo.

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de los resultados de los exámenes practicados en la muestra de sangre de su hijo. Solamente usted y los médicos conocerán el resultado del estudio.

Durante el estudio usted recibirá información de los resultados que se vayan obteniendo del mismo con el fin de actualizar ante usted la información científica al respecto y que usted pueda tomar las decisiones siguientes con mayor fundamento.

#### *Normas acerca de las lesiones relacionadas con la investigación*

Cualquier efecto colateral que se derive de la toma de la muestra de sangre o de orina será atendido prontamente con los recursos del hospital.

#### *Problemas o preguntas*

Si surgiera algún problema o tuviese usted una pregunta con respecto a este estudio, a sus derechos como participante en la investigación o cualquier situación relacionada con la misma, debe comunicarse con los médicos que participan en este estudio: Dr. Benjamín Romero Navarro, Dra. Mara Mederios Domingo, Dra. Gabriela Hermosillo Márquez, Dr. Saul Valverde Rosas y Dr. Luis Velásquez-Jones, del Departamento de Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, extensiones 2114

*Documento de consentimiento*

Usted puede decidir no participar en el estudio. En cualquier caso, no perderá ninguna prestación a la que tenga derecho. Le sugerimos que conserve copia de este documento para consultarlo posteriormente.

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutir las y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi consentimiento para participar en este estudio.

Nombre y firma del sujeto de estudio, padre, madre o tutor responsable del niño

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Médico responsable: Nombre, posición en el Hospital, teléfono, firma.

Nombre del Investigador principal en donde puede referir al familiar en caso de duda:

Dr. Benjamín Romero Navarro/Dra. Mara Medeiros Domingo, Departamento de Nefrología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, Ext. 2114