



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

MCP-1 y TNF - alfa en niños con Lupus
Eritematoso Sistémico y su correlación con
actividad y respuesta al tratamiento

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dra. Tanya Gerardine Prado Rojas

ASESORA DE TESIS

Dra. Mara Medeiros Domingo

CO-ASESORES

Biol. Ana María Hernández Sánchez

M. en C. María Inés del Pilar García Roca



México, D.F.



FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

MCP-1 y TNF – alfa en niños con Lupus Eritematoso Sistémico y su
correlación con actividad y respuesta al tratamiento

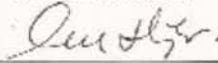
DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO



ASESORA DE TESIS

LABORATORIO DE INVESTIGACION EN NEFROLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CO-ASESORES:



BIOL. ANA MARÍA HERNÁNDEZ SÁNCHEZ
LABORATORIO DE INVESTIGACION EN NEFROLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



M. EN C. MARÍA INÉS DEL PILAR GARCÍA ROCA
LABORATORIO DE INVESTIGACION EN NEFROLOGIA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INDICE

1. Portada.	1
2. Firmas de asesores.	2
3. Agradecimientos.	3
4. Resumen.	4
5. Metodología	5
6. Antecedentes.	6-7
7. Marco teórico.	8-25
8. Justificación	26
9. Objetivo general.	27
10. Metodología de estudio.	28
11. Descripción del procedimiento.	29-30
12. Análisis estadístico.	31
13. Descripción de las variables.	32-33
14. Limitaciones del estudio.	34
15. Aspectos éticos.	35
16. Resultados	36-39
17. Discusión.	40
18. Conclusiones.	41
19. Bibliografía	42-43
20. Anexos.	44-45
21. Cronograma de actividades	46

AGRADECIMIENTOS

A todos mis adscritos del departamento de nefrología , por ser grandes maestros y un ejemplo para mi como profesionales y personas. Especialmente a la doctora Mara Medeiros por su paciencia y enseñanza.

A todos los pacientitos que aceptaron entrar en nuestro estudio, ya que sin ellos no hubiera sido posible la realización del mismo.

A mi familia, por ser un apoyo en los buenos y malos momentos a lo largo de todos estos años.

Y muy especialmente a mi pequeño André, hijo tú eres mi inspiración para seguir adelante.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico, es una patología de gran impacto en la edad pediátrica, por la importante morbi-mortalidad que causa en los pacientes portadores de la misma, así como por la severidad de sus manifestaciones clínicas.

La incidencia media anual de lupus eritematoso sistémico (LES) en edad pediátrica es de 0,36–0,9/100.000 habitantes ,y es mucho mas frecuente en mujeres que en varones(relación 5:1),sobre todo a partir de los 5 años de edad ,y aumenta su prevalencia después de la primera década de la vida.

Entre un 10 y un 25 % de todos los casos de lupus se inician antes de los 16 años, con un pico entre los 10 y los 14 años.

El inicio antes de los cinco años de edad es excepcional. Se observa una preferencia por el sexo femenino a partir de los 5 años de edad, con una relación mujer/hombre de 5:1.

La nefritis lúpica afecta a más de la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Su presencia aumenta la mortalidad y la morbilidad, entre otros motivos por el riesgo de enfermedad renal crónica con necesidad de tratamiento sustitutivo en alrededor de un 25% de los pacientes. Por lo que es importante tratar de identificar tempranamente a los pacientes que aun no desarrollan afectación a nivel renal, así como a los que ya la presentan, para iniciar medidas preventivas o de tratamiento medico y así disminuir la severidad de la lesión renal.

Se ha observado que la presencia de marcadores sanguíneos y urinarios como lo son TNF-alfa y MCP-1, se encuentran en pacientes con Lupus eritematoso sistémico, y estos nos indican la presencia de predisposición a desarrollar nefropatía lúpica.

Objetivo: Determinar si los niveles de MCP-1 en orina y de TNF alfa en células de sangre periférica en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico se correlacionan con la actividad de la enfermedad por SLEDAI y con la afección renal.

Metodología

Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico reciente de lupus eritematoso sistémico, a los cuales no se les hubiera administrado tratamiento inmunosupresor, una vez identificados, se les proporcionó carta de consentimiento y asentamiento informado, tanto a los pacientes como a sus padres y/o tutores, se realizó una historia clínica en la que se evaluó: 1) datos generales, 2) toma de signos vitales, 3) sonometría, 4) índice sledai 5) registro de fármacos administrados. Posteriormente se llevó a cabo la toma de muestras tanto de sangre como de orina, (tubo rojo, morado y pax gene), donde se valoraron niveles de creatinina, electrolitos séricos, biometría hemática, función hepática, valores de tnf-alfa, proteinuria y niveles de mcp-1.

Conclusión: De acuerdo a los resultados encontrados en los pacientes de nuestro estudio, concluimos que concuerda lo mencionado en la literatura, si afecta más a pacientes del sexo femenino que al sexo masculino. La principal edad de presentación fue en adolescentes. Al inicio del diagnóstico gran parte de los pacientes presentaban datos de algún grado de lesión renal, principalmente presencia de proteinuria. La lesión histológica más común fue como se menciona en la bibliografía la nefritis lúpica estadio IV. En los controles tanto de laboratorio como en los clínicos gran parte de los pacientes mostraron mejoría posterior al inicio de tratamiento farmacológico.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de base genética y de patogenia autoinmune, de evolución crónica, frecuente en la infancia.

Su reconocimiento, tratamiento precoz y adecuado, mejoran el pronóstico de esta enfermedad multisistémica.⁶

Es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de auto anticuerpos, concentraciones elevadas de componentes activos del complemento y formación y deposición de inmunocomplejos.

El 20-30% de los LES se inician en la primera o segunda década de la vida (1). La incidencia anual aproximada en EE.UU. sería de 0,6 casos/100.000 niños; con una prevalencia de 5-10/100.000 niños.

En el niño y en el adolescente son más frecuentes las formas graves de presentación con manifestaciones: nefrológicas, neurológicas, respiratorias, cardiovasculares, hematológicas; lo que conlleva la necesidad de tratamientos inmunosupresores habitualmente enérgicos y prolongados para mejorar el pronóstico.

El control clínico y de laboratorio en forma periódica y una buena adherencia al tratamiento son fundamentales para lograr una evolución satisfactoria en una enfermedad con frecuentes complicaciones.³

Dentro de los factores clínicos asociados a una menor supervivencia están el daño renal y el daño neurológico.

A pesar de que la supervivencia en niños ha mejorado, aquéllos con daño renal por lo general tienen una menor expectativa de vida hasta de 50% menor que aquéllos que no cursan con este daño, considerado como una de las complicaciones más serias del LES.⁷

El compromiso renal se manifiesta más frecuentemente dentro de los 2 primeros años de la enfermedad pero ocasionalmente éste puede presentarse más tarde

En la infancia se ha observado una mayor incidencia y progresión de la nefritis lúpica. Los pacientes que la desarrollan están en constante riesgo de desarrollar insuficiencia renal terminal.

Varios estudios reportan una supervivencia a 5 y 10 años con daño renal de 63% y 53%, comparada con la de aquellos pacientes sin daño renal que es de 87% y 81%. Se han descrito como factores de riesgo para enfermedad renal en fase terminal, y por tanto una menor supervivencia: la proteinuria, nefritis lúpica por histología clase IV-V (clasificación de la World Health Organización, I-V), hipertensión al inicio de la

enfermedad, falta de remisión completa en el primer año de tratamiento, nivel de C3 bajo asociado a una creatinina alta y origen étnico no caucásico.⁵

Dentro de las alteraciones que encontramos en los exámenes de laboratorios de los pacientes con LES, se encuentran:

Anemia normocítica normocrómica por trastorno en la eritropoyesis es frecuente. Leucopenia leve a moderada de menos de 4,000/mm³ en la quinta parte de los casos, así como linfopenia.

La velocidad de sedimentación globular está invariablemente aumentada y la proteína C reactiva rara vez es positiva (excepto cuando se añaden serositis o procesos infecciosos). 3

En 25% de los pacientes, se encuentra VDRL falsamente positivo. El complemento sérico disminuye durante la etapa activa del lupus. Los anticuerpos antinucleares están presentes en casi todos los pacientes y el patrón más común es el homogéneo. Los anticuerpos anti DNA (n) se consideran como característicos del LES.

Hay una producción excesiva de auto anticuerpos debido a la falla en la tolerancia inmunológica que parece constituir el elemento central de la alteración en el LES y es el mecanismo del daño tisular.

Esto provoca la activación de los leucocitos de sangre periférica y de las células endoteliales que secretan moléculas pro inflamatorias que desencadenan afectación en diferentes órganos, entre estos el riñón, con el desarrollo de glomerulonefritis y/o vasculitis severas.5

En los últimos años se han descrito diferentes proteínas que sirven para evaluar, la severidad de la enfermedad, entre estas se encuentran la MCP-1.

MCP-1 es una potente quimiocina atrayente de monocitos en zonas de inflamación, en los pacientes con nefritis lúpica se ha observado elevación de los niveles séricos de esta, los cuales disminuyen una vez que se mantiene controlada la enfermedad.3

MARCO TEÓRICO

El lupus eritematoso sistémico en los niños es una enfermedad auto inmunitaria multisistémica con una gran variabilidad en su presentación y evolución. El diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) se basa en los signos clínicos y de laboratorio consistentes con la enfermedad en ausencia de otra enfermedad auto inmunitaria que pudiera explicar los hallazgos.

En el momento del diagnóstico del LES, la mayoría de los pacientes, aunque no todos ellos, tienen al menos cuatro criterios de los American College of Rheumatology Classification Criteria for SLE (tabla 1).⁸

-CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION 1982) (tabla 1)

1.ERITEMA MALAR

2.ERITEMA DISCOIDE

3.FOTOSENSIBILIDAD

4.ULCERAS ORALES

5.ARTRITIS

6.SEROSITIS

-PERICARDITIS

-PLEURITIS

7.NEFROPATIA

-PROTEINURIA MAYOR 5GR Y
CILINDROS CELULARES

8.ENCEFALOPATIA

-CONVULSIONES

-PSICOSIS

9.ALTERACIONES HEMATOLOGICAS

-ANEMIA HEMOLITICA

-LEUCOPENIA -4000mm³

-LINFOPENIA -1500mm³

-TROMBOCITOPENIA -100 000 mm³

10.ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

-CELULAS LE

-AC ANTI DNA NATIVOS

-AC ANTI SM

-VRDL FALSO POSITIVO

11. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

EPIDEMIOLOGIA

Los datos pediátricos sugieren que la incidencia de LES con inicio antes de los 19 años de edad está probablemente entre 6 y 18,9 casos por 100.000 en la raza blanca, y es más alta en la raza negra (20-30 por 100.000) y latina (16-36,7 por 100.000)

La edad media en el momento del diagnóstico del LES en la cohorte de los autores es 12,2 años, comparable a otra serie de LES más grande.

El momento desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico varía de 1 mes a 3,3 años (media, 4 meses). La tasa de supervivencia global a los 10 años en los pacientes adultos con LES está entre el 85 y el 92%; las tasas de supervivencia a los 5 años son entre un 3 y un 5% más altas.

Las tasa de supervivencia en los pacientes con LES eran del 82,6% a los 5 años y del 76,1% a los 10 años.

Las tasas de mortalidad se asocian con el nivel socioeconómico y el acceso individual a la atención sanitaria, la formación académica, los antecedentes raciales/étnicos, las tasas de infección endémica, la actividad de la enfermedad, y la afectación renal o del sistema nervioso central.

FISIOPATOLOGÍA

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por la producción de autoanticuerpos y una diversidad de manifestaciones clínicas.

En él LES, la producción universal de autoanticuerpos y las características patológicas de inflamación, vasculitis, vasculopatía y depósito de complejos inmunes evidencian un fracaso en la regulación de la autor reactividad.

A pesar que su etiología es desconocida, factores genéticos y factores ambientales contribuyen a la pérdida de la tolerancia inmunológica.⁶

Factores genéticos

El LES es una enfermedad multigénica. La mayoría de los alelos asociados a LES están presentes en individuos sanos, pero sólo cuando estos alelos están presentes de manera combinada e interactúan con un gatillante ambiental apropiado aparecerá el fenotipo tipo lupus.

El haplotipo antígeno leucocitario humano (HLA) DR2 en población afroamericana, africana, taiwanesa y coreana, y el haplotipo HLA DR3 en población caucásica, se asocian con dos a tres veces mayor riesgo para el desarrollo de LES. Recientes evidencias han demostrado asociaciones cerradas entre anticuerpos anti-Ro y HLA DR3 y anticuerpos anti-La y HLA DR25 en congruencia con el concepto de que el antígeno dirige el proceso de reconocimiento del LT.

Genes relacionados con citoquinas y quimiocinas

MCP-1: Polimorfismos en el gen de la proteína quimio atrayente de monocitos, LT de memoria y *natural killer* (NK) se asocian con nefritis lúpica. MCP-1 es sobre expresada en las células tubulares renales y en el glomérulo y sus concentraciones urinarias se encuentran aumentadas en pacientes con nefritis lúpica activa.

IL-10: Se han reportado múltiples polimorfismos en el gen que codifica para IL-10 con resultados contrapuestos con respecto a la susceptibilidad para LES. Sin embargo, estudios demuestran que sus niveles están consistentemente aumentados en pacientes con LES y se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

TNF: Se han descrito varios polimorfismos para TNF α y TNF β . Estas asociaciones también están influenciadas por la etnia. Sin embargo, los estudios muestran resultados controversiales.

Factores hormonales

La más clara evidencia del rol de las hormonas sexuales en el LES es que afecte principalmente a mujeres en edad fértil. Numerosos estudios correlacionan embarazo, menstruación y uso de anticonceptivos orales con altas dosis de estrógenos con actividad de la enfermedad, sugiriendo un rol para esta hormona.

Además, existe un aumento de los niveles plasmáticos de estradiol y del metabolito 16 α -hidroxiestrone durante el LES activo.

Facilitan la supervivencia de LB autoreactivos a través del aumento en la expresión de Bcl-2 y el aumento de la expresión de CD40L en LT. Así, los estrógenos facilitan la maduración de LT autoreactivos y patogénicos.^{8, 10}

En relación a los *andrógenos*, se han descrito bajos niveles de testosterona y altos niveles de estrógenos en hombres con LES, y bajos niveles de testosterona y de dehidroepiandrosterona (DHEA) en mujeres con LES.

Dentro de los factores ambientales más frecuentemente asociados a LES encontramos:

Tóxicos: Exposiciones ocupacionales a sílice desde 13 años antes al inicio de la enfermedad han sido asociadas a LES. Otros agentes incluyen aminas aromáticas, silicona, cloruro de vinilo, solventes orgánicos y metales pesados. ⁽¹¹⁾

Fármacos: Procainamida, hidralazina y quinidina, todos capaces de inducir lupus asociado a drogas.

Infecciones virales: Se ha encontrado una fuerte asociación principalmente con infección por virus Epstein-Barr (VEB) para el que se ha descrito asociación temporal entre el inicio del lupus y la ocurrencia de la infección por VEB.

Luz ultravioleta (UV): Es el factor ambiental más claramente asociado a LES, pues exacerba la enfermedad en muchos individuos. La luz UV induce la apoptosis de los queratinocitos por daño directo de su DNA, llevando a la exposición de autoantígenos al sistema inmune. También la radiación ultravioleta induce la síntesis de citoquinas pro inflamatoria por los queratinocitos como IL-1 α .

Alteraciones en la Apoptosis

En la patogénesis del LES se han descrito alteraciones en la apoptosis celular y, como se ha mencionado, en la remoción de células y cuerpos apoptóticos por los fagocitos. De esta forma, hay liberación de autoantígenos con exposición de epítopes crípticos (como fosfolípidos aniónicos, principalmente fosfatidilserina) y neoepítopes (producidos por las modificaciones a los antígenos propios durante la apoptosis) con la consiguiente activación de CPA, LT, LB, generación de anticuerpos y formación de complejos inmunes.

En relación a la desregulación de la apoptosis, como se revisó previamente, existen polimorfismos genéticos, factores hormonales y factores ambientales que pueden favorecer la sobrevida de LB y LT autoreactivos, por ejemplo, por aumento intracelular de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2 o por defectos en receptores como Fas y Fas-L. Deficiencias en C2, C4, C1q, MBL y PCR se asocian con mayor susceptibilidad a LES.

CUADRO CLÍNICO

Los niños y los adolescentes con LES suelen presentar síntomas constitucionales sistémicos como fiebre, pérdida difusa del cabello, fatiga, pérdida de peso y

evidencia de inflamación difusa, como demuestra la existencia de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, y estas manifestaciones se observan durante el curso de la enfermedad.

La piel, el sistema musculo esquelético y el sistema renal son los órganos que se afectan con mayor frecuencia en él LES. Las importantes decisiones terapéuticas se basan principalmente en la evidencia de afectación grave de los órganos, incluyendo nefritis, enfermedad neuropsiquiátrica y enfermedad hematológica importante.

ENFERMEDAD MUSCULOESQUELÉTICA

La mayoría de los pacientes con LES tienen afectación musculo esquelética, principalmente artritis, artralgia o Tenosinovitis. Aunque se aprecia mialgia en el 20 al 30% de los pacientes, la miositis verdadera se observa con mucha menos frecuencia. La artritis que se encuentra en él LES suele ser una Poliartritis simétrica dolorosa que afecta tanto a las grandes como a las pequeñas articulaciones.

Las articulaciones afectadas sólo suelen tener derrames articulares leves o moderados.

Después del tratamiento suele haber dolor musculo esquelético no inflamatorio, y puede ser el resultado de un síndrome de amplificación del dolor secundario.

AFECTACIÓN MUCOCUTÁNEA

La afectación cutánea se ha descrito en el 50 al 80% de los pacientes en el momento del diagnóstico del LES y hasta en el 85% de los pacientes en el curso de la enfermedad.

La enfermedad cutánea puede incluir exantema malar, erupción cutánea fotosensible, lesiones cutáneas vasculíticas con nódulos y ulceración, eritema palmar/plantar, fenómeno de Raynaud y, con menos frecuencia, lupus discoide. El exantema malar o en alas de mariposa es un dato clave en él LES.

Tabla 3
Afectación mucocutánea en niños y adolescentes con LES

Signos	Serie de Toronto (%)	Literatura sobre el LES pediátrico (%)
Afectación cutánea	86	50-90
Exantema malar ^a	68	40-80
Exantema por fotosensibilidad	39	35-50
Exantema vasculítico verdadero	18	10-20
Fenómeno de Raynaud	14	10-20
Pérdida de pelo	31	20-40
Úlceras digitales	6	5-10
Lesiones discoides	5	5-10
Afectación de membranas mucosas		
Úlceras orales/nasales	29	10-30

^aEl exantema malar o exantema «en alas de mariposa» es un dato clave del LES. Éste es un exantema maculopapular que aparece sobre las mejillas (prominencias malares) y se extiende sobre el puente de la nariz y respeta los pliegues nasolabiales (fig. 1).

ENFERMEDAD NEUROPSIQUIATRICA

La afectación del SNC y del sistema nervioso periférico se denomina lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico.

El LES-NP se produce en el 20 al 70% de los pacientes con LES. Las grandes diferencias en la incidencia de LES entre los diversos estudios se deben principalmente a la frecuencia de cefaleas asociadas con el lupus.

En 1999, el American College of Rheumatology clasificó la afectación neuropsiquiátrica en 19 entidades nosológicas separadas.

Cefaleas

La cefalea es la manifestación neuropsiquiátrica más frecuente. Una cefalea lúpica verdadera es refractaria al tratamiento analgésico estándar.

Aunque el significado de la cefalea en ausencia de otros síntomas neurológicos es motivo de discusión, una cefalea intensa que no remite puede reflejar la existencia de una vasculitis activa del SNC, una trombosis de la vena cerebral (TVC) o un aumento de la presión intracraneal debido a infección del SNC o a pseudotumor cerebral.

La cefalea en el LES se suele ver asociada con una afectación más grave del SNC, incluyendo el síndrome cerebral orgánico y la psicosis.

Psicosis

El diagnóstico de psicosis se efectúa en el 30 al 50% de los pacientes pediátricos con afectación neuropsiquiátrica. Característicamente, las alucinaciones tienen signos de una psicosis orgánica e incluyen alucinaciones visuales o táctiles. Las ideaciones suicidas son frecuentes. En general existen cefalea, disfunción cognitiva y confusión.

Nomenclatura y definiciones de caso de LES neuropsiquiátrico del ACR de 1999	Serie de Toronto (%) n = 56	Literatura sobre el LES pediátrico (%)
Sistema nervioso central		
Meningitis aséptica	ND	ND
Enfermedad vascular cerebral	24	12-30
Síndrome desmielinizante	0	4-10
Cefalea	75	22-95
Cefalea aislada	27	ND
Trastorno del movimiento	11	3-15
Mielopatía	2	1-8
Trastorno convulsivo	18	10-42
Estado confusional agudo	11	20-40
Trastorno de ansiedad	14	10-28
Disfunción cognitiva	27	20-57
Trastorno del humor/depresión	34	28-57
Psicosis	36	12-50
Sistema nervioso periférico	ND	3-30
Incluyendo síndrome de Guillain-Barré, trastorno autonómico, mononeuropatía, neuropatía craneal, síndrome similar a miastenia grave, plexopatía y neuropatía periférica		

ACR: American College of Rheumatology; ND: no disponible.

Datos de refs. [28,33,45,48-50].

Enfermedad vascular cerebral

La enfermedad vascular cerebral se produce en el 12 al 30% de los casos. Cuando existe, suele afectar a la microcirculación y, por lo tanto, los estudios angiográficos suelen ser normales excepto en presencia de un accidente vascular cerebral. Los signos y síntomas clínicos más frecuentes de vasculitis del SNC son la cefalea y las convulsiones. Los marcadores inflamatorios suelen estar aumentados, y la enfermedad vascular cerebral se asocia fuertemente con la presencia de anticuerpos anti fosfolípido.

Convulsiones

Las convulsiones se producen aproximadamente en el 10 al 40% de los casos pediátricos, frecuentemente en el momento de la presentación. Los pacientes con convulsiones suelen tener cefalea asociada, enfermedad vascular cerebral y disfunción cognitiva. Las convulsiones generalizadas son más frecuentes que las convulsiones focales. Los marcadores inflamatorios suelen estar elevados.

Trastornos del movimiento

Los trastornos del movimiento incluyen corea, ataxia cerebelosa, hemibalismo, temblor y movimientos parkinsonianos, y se produce en el 5 al 10% de los casos. La corea es el trastorno del movimiento más frecuente.

Los anticuerpos anti fosfolípido están presentes de forma casi universal en los pacientes con corea, que puede ser aislada o producirse junto con otras manifestaciones del síndrome de anticuerpos anti fosfolípido.

Sistema nervioso periférico

Las neuropatías craneal y periférica son infrecuentes, y la afectación de los pares craneales es la más habitual.

Los pacientes con LES pueden presentar neuropatía óptica y parálisis oculomotora, y con menos frecuencia parálisis facial, neuropatía del trigémino o nistagmo y vértigo.

Las herramientas para diagnosticar el LES neuropsiquiátrico en los niños incluyen el recuento celular y las proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR), y las técnicas de imagen del SNC además de los marcadores inflamatorios sistémicos y los autoanticuerpos.

AFECTACIÓN RENAL EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La nefropatía lúpica (NL) es una complicación seria del LES y se presenta entre un 60% y un 80% de estos pacientes. Aproximadamente 20% de los pacientes con NL progresan a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en los primeros 10 años luego del diagnóstico, requiriendo diálisis de mantenimiento o trasplante renal.¹

En el año 2003, la Sociedad internacional de Nefrología (ISN) y la Sociedad de Patología renal (RSP) modificaron la Clasificación de nefritis lúpica, esto con el fin de eliminar diferencias y estandarizar definiciones. Los mayores cambios de la clasificación de 1982, incluyen la eliminación de la categoría de biopsia renal normal y la introducción de la subcategorías de la clase membranosa V, así como la suma de las subcategorías de Nefropatía lúpica difusa IV en lesiones segmentarias y globales.¹²

Se sabe que los pacientes con nefritis de clase IV pueden presentar cifras de creatinina sérica normales y tensión arterial normal, y un sedimento de orina mínimamente activo. El tratamiento es diferente para las diversas formas de nefritis del LES, por lo que los autores sugieren que la biopsia renal está indicada en el momento de la presentación inicial en los pacientes con un sedimento de orina activo o una función renal anormal.

TABLA 1
CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA
 International Soc Nephrol / Renal Pathol Soc (ISN/RPS) 2003 Kidn Int 2004; 65:521.¹

Clase I	Mesangial mínima ML "N"; depósitos inmunes mesangiales (IN), depósitos densos mesangiales (ME)
Clase II	Proliferativa mesangial hiper celularidad mesangial; depósitos inmunes, aislado depósito denso subendotelial (ME)
Clase III	Focal GN focal o segmentaria endo o extracapilar < 50% área glomerular, activa / inactiva III A activa, proliferativa focal III A/C activa y crónica III C cr inactiva (GN esclerosante foc)
Clase IV	Difusa GN >50% gl, activa-inactiva, difusa, seg - global, endo-extracapil. IV Segmentaria < de la mitad del gl. Hay IVS A, IVS A/C, IVS C IV Global Hay IVG A, IVG A/C, IVG C (GN difusa global esclerosante)
Clase V	Membranosa depósito subepitelial global-segmentario o sus secuelas con avanzada esclerosis con o sin alteraciones mesangiales (ML, IN, ME). Siempre con > 50% de asa y del gl con dd cuando está combinada con clases III o IV diagnosticar ambas
Clase VI	Esclerosante avanzada > 90% de los glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual, excluir glomérulos esclerosados por isquemia

Esclerosis > mat fibril y/o matriz mesangial y/o colapso y condensación MB. Se usa asociado o no a **fibrosis**
Clase I normal no existe. **Trombo hialino**: mat homogéneo, eosinófilo con IN positiva para depósitos inmunes
Biopsia renal útil: mínimo 10 gl en ML; indispensable IN y siempre guardar ME o examinarla también
ML: microscopia de luz; **IN**: inmunofluorescencia o depósitos inmunes; **dd**: depósito denso.

En él 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 a la IRCT. Si bien es cierto que la evolución de la afección renal en él 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.¹⁰

TABLA 2
ÍNDICE DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD HISTOLÓGICA EN EL RIÑÓN DEL LEG
 Austin Kidney Int 1984; 25:689.³

ÍNDICE DE ACTIVIDAD				
	1	2	3	Ej. máx
1 Proliferación celular glomerular	< 25%	25% a 50%	> 50%	3
2 Infiltrado de polimorfonucleares	leve	moderado	acentuado	3
3 Cariorrexis; necrosis fibrinoide coef. 2	< 25%	25% a 50%	> 50%	6
4 Creciente epitelial coef. 2	< 25%	25% a 50%	> 50%	6
5 Depósitos hialinos (asas trombos)	pocos	moderados	extensos	3
6 Inflamación intersticial	leve	moderada	extensa	3
				24
ÍNDICE DE CRONICIDAD				
	1	2	3	Ej. máx
1 Esclerosis glomerular (% de los gl)	< 25%	25% a 50%	> 50%	3
2 Creciente fibrosa (<i>pattern</i> circunferencial)	< 25%	25% a 50%	> 50%	3
3 Atrofia tubular	leve	moderada	extensa	3
4 Fibrosis intersticial	leve	moderada	extensa	3
				12

Entre los marcadores de actividad serológica del LES se incluyen la presencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena por inmunofluorescencia indirecta, bajos niveles de complemento sérico C3 y C4, anticuerpos contra antígenos extractables del núcleo (anti-SM, anti-U1RNP, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB) IgG e IgM y anticardiolipinas.¹

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

La actividad de la enfermedad se evalúa utilizando el SLE Disease Activity Index (SLEDAI).

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.

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 estado del LES se consideró activo con una puntuación de SLEDAI > 4. Asimismo, las manifestaciones de la enfermedad se definieron de acuerdo al SLEDAI (Tabla 1), así como otras manifestaciones no incluidas en este instrumento

como anemia hemolítica, Coombs positiva, anemia hemolítica microangiopática y peritonitis.

Las exacerbaciones clínicas se definen como el desarrollo de un nuevo compromiso de órgano durante el período de seguimiento, o un aumento en la actividad de la enfermedad, a pesar del tratamiento.

INDICE DE ACTIVIDAD SLEDAI

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
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 I. renal y fármacos
8		Síndrome 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 nasales.
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 ³ .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL			

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 ± 3 .
- Remisión = 0.

La determinación de la actividad lúpica en pacientes con ERCT tiene sus dificultades, ya que algunas manifestaciones clínicas del LES como anemia, fiebre, serositis y leucopenia son también complicaciones de la uremia y la diálisis.

Una edad joven ha sido considerada como un factor predictor de actividad elevada del LES durante los primeros años de la enfermedad y con el transcurso del tiempo. En pacientes con una edad joven también ha sido informada como un factor asociado con actividad lúpica la diálisis.

AFECTACIÓN SISTÉMICA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por diferentes anormalidades inmunológicas, en las cuales hay un compromiso multiorgánico, en las que se involucra la piel, articulaciones, riñón, membranas serosas y el sistema nervioso central y periférico. Las manifestaciones

neuropsiquiátricas del lupus ocurren durante todo el curso de la enfermedad, siendo los síntomas muy diversos incluyéndose depresión, psicosis, alucinaciones, etc.³

Para el diagnóstico de neurolupus, se encuentran diferentes estudios, entre los que se encuentran, la resonancia magnética, electroencefalograma, test psicológicos y punción lumbar. Generalmente estos estudios se encuentran anormales, pero no en todos los pacientes, además que ninguno de estos estudios es específico para hacer diagnóstico.

Se ha encontrado elevación de diferentes citocinas pro inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo, en los pacientes con neurolupus, entre las principales se encuentran la IL-6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral (TNF), e interferón gamma. Recientemente se ha reportado la importancia del papel de las citocinas entre las más importantes la citocina atrayente de monocitos (MCP-1)/ CCL2, la cual se expresa principalmente en los monocitos/macrófagos activados, las células T y las células asesinas naturales, las cuales atraen leucocitos y otros mediadores inflamatorios. Algunos estudios muestran asociación entre la afección neurológica en el lupus eritematoso sistémico y la quimiocina MCP-1.³

Ya que se ha encontrado la elevación del mismo en pacientes con neurolupus, lo que nos habla de que probablemente la quimiocina MCP-1, esta involucrada en la patogénesis de la enfermedad.³

También se ha encontrado que la MCP-1, juega un papel importante en la génesis de la aterosclerosis, la cual representan un riesgo importante para enfermedad renal coronaria, muerte súbita e infarto agudo al miocardio.⁴ Esto debido a que recluta monocitos en el endotelio vascular, promoviendo la formación de placas de ateroma.⁴

En varios estudios de pacientes con hipertensión arterial, se ha observado niveles séricos elevados de MCP-1.⁴

INFECCIONES EN LES

Una gran variedad de agentes patógenos se han observado en pacientes con lupus eritematoso sistémico, los sitios más comunes de infección, son: la piel, articulaciones, sistema nervioso central, pulmones y sangre. Las bacterias que más causan infección son, staphylococo aureus, streptococo pneumoniae, salmonella, e coli y pseudomona. También son comunes las infecciones localizadas por herpes, secundarias a reactivación del virus de varicela latente.

Se ha observado incremento en las infecciones por pneumocitis carinii en pacientes que han recibido tratamiento con bolos de esteroide y ciclofosfamida. Finalmente se ha visto el aumento en las infecciones por mycobacterium tuberculosis en países donde esta enfermedad aun es endémica.¹²

Los factores que predisponen a esta infecciones son el uso de corticoesteroides, alteraciones del sistema monocito macrófago, deficiencias del complemento, etc.¹³

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La nefropatía lúpica es una enfermedad inflamatoria que afecta al parénquima renal. Las citoquinas y las quimiocinas son los mediadores inmunológicos claves que se han relacionado con la patogénesis de la enfermedad.

Estudios recientes sugieren que los nucleosomas, el elemento básico de la cromatina son el auto antígeno primario en el lupus eritematoso sistémico responsable de la generación de un sin número de anticuerpos antinucleares.¹⁴

La obtención de marcadores pronósticos no invasivos es un objetivo primordial para mejorar el manejo clínico de estos pacientes. Se ha demostrado la presencia de quimiocinas en la orina de pacientes con nefritis lúpica.

Las quimiocinas, constituyen a la familia de citocinas quimio atrayentes, las cuales se dividen en 4 familias. Estas juegan el papel de reclutar monocitos, neutrófilos y linfocitos, produciendo quimio taxis a través de la activación de la proteína G.⁴

Estas fueron identificadas por primera vez en 1977, con la purificación de factores plaquetarios.⁴

Las quimiocinas se agrupan en dos grupos funcionales: las inflamatorias y las de función hemostática, principalmente al participar en la hematopoyesis, angiogénesis, tráfico de linfocitos y en procesos malignos. Finalmente en suma a las funciones ya comentadas, también participan en la fisiopatología de diferentes enfermedades (enfermedades autoinmunes, como psoriasis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedades pulmonares, rechazo de trasplantes, etc.⁴

MCP-1 esta compuesta por 76 aminoácidos, con peso molecular de 13 k daltons, MCP esta compuesta por cuatro miembros que son: MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4. Este es un potente quimioatrayente y activador de monocitos y macrófagos, otras células que responden a este son; células asesinas naturales NK, eosinófilos, basófilos, y células hepáticas.¹⁰

Los métodos actualmente disponibles permiten discernir simultáneamente una gran variedad de mediadores en una cantidad muy escasa de orina.

La MCP-1 se considera marcador de inflamación renal, pero no es exclusivo de lupus. Se encuentra elevado en orina de pacientes con diabetes mellitus, nefropatía por IgA y ciertas vasculitis, entre otras condiciones.

La enfermedad renal fue definida como la presencia de proteinuria, que es una característica predominante en la nefritis lúpica, la presencia de piuria, la presencia de cilindros urinarios en el examen microscópico del sedimento urinario, hematuria. El mejor método para evaluar la función renal es a partir de la estimación del filtrado glomerular (FG) con las formulas de Cockcroft-Gault o MDRD.

Es interesante el hallazgo de la correlación positiva entre los niveles de MCP-1 en orina con la puntuación del índice de actividad de enfermedad de LES 200013 de una manera significativa

También es interesante el hallazgo de la asociación positiva entre los niveles en la orina de MCP-1 e IL-8), que señala de algún modo hacia una secreción coordinada de estas quimiocinas en esta enfermedad.

Las quimiocinas, como son MCP-1 e IL-8, son potentes factores quimio tácticos de monocitos en el glomérulo cuando hay daño renal, además, MCP-1 estimula el incremento de calcio intracelular, que induce la liberación de aniones su peróxido, enzimas lisosomales y estimula la producción de moléculas de adhesión y citoquinas.

Se ha demostrado que los incrementos de la expresión tubular de MCP-1 fueron fuertemente asociados con infiltración de monocitos y fibrosis en el intersticio en pacientes con nefritis lúpica, sugiriendo que MCP-1 participa en la patogénesis del daño tubulointersticial, ya que recluta monocitos y se produce la fibrosis del intersticio.

Un método para detectar la expresión de MCP-1 en la enfermedad glomerular es midiendo los niveles de MCP-1 en orina, la cual se encuentra elevada en pacientes con glomerulopatías, y mas acusadamente en pacientes que presentan glomerulopatías inflamatorias.

TRATAMIENTO

La nefritis lúpica continua siendo la manifestación mas común y severa del LES, con altas tasas de morbi-mortalidad en la etapa de falla renal terminal. A pesar de esto recientes investigaciones se han enfocado en escoger la mejor terapia inmunosupresora, así como un buen cuidado de la salud de estos pacientes, con un adecuado manejo de esteroides.

La combinación de glucocorticoides e inmunosupresores siguen siendo la terapia mejor aceptada, en la fase de inducción, para controlar la actividad de la enfermedad, y posteriormente para continuar en la fase de mantenimiento y así prevenir la recurrencia de la actividad. Existe un significativo progreso en los regímenes de inducción, con el uso de Micofenolato, así como dosis bajas de ciclofosfamida en esquemas secuenciales, además que también se ha usado como alternativa el uso de ciclofosfamida intravenosa.¹¹

La ciclosporina también se ha usado como terapia de mantenimiento en pacientes con nefropatía lúpica. Estudios retrospectivos, ha reportado mejoramiento de la proteinuria así como estabilización de la función renal, en pacientes que han presentado pobre respuesta a terapias inmunosupresoras previas.¹⁵

Nuevos fármacos se encuentran bajo evaluación para el tratamiento de le nefritis lúpica, entre los cuales se encuentra el anticuerpo monoclonal anti-CD22 epratuzumab, el anticuerpo monoclonal humanizado anti CD-20 ocrelizumab y el

inhibidor de la estimulación belatacept; información preliminar muestra que estos agentes son prometedoras y de esta manera cambiarían el escenario de los pacientes con nefritis lúpica en los siguientes años.15

Control de proteinuria

La proteinuria ha sido identificada como un importante factor de riesgo y como un mecanismo de progresión de la enfermedad renal. Debido a estos esta indicado el uso de fármacos que actúen como nefroprotectores como lo son los IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los ARAs (bloqueadores de los receptores de angiotensina).11

JUSTIFICACIÓN

En nuestro hospital, la población de pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico es elevada, y la gran mayoría de ellos, desarrollaran o ya presentan afección renal que va desde la leve, hasta la severa ya con desarrollo de insuficiencia renal terminal.

Los pacientes con LES cursan con elevación de citocinas inflamatorias en sangre. Entre los mas importantes se encuentran MCP1 Y de TNF alfa tanto en orina como en sangre los cuales sirven como marcadores de actividad lúpica sistémica y renal, además que son indicadores de respuesta a tratamiento medico.

Teniendo en cuenta la gran repercusión a nivel sistémico que esta patología tiene en el paciente pediátrico, consideramos importante, la valoración de estos dos marcadores.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los niveles de MCP-1 en orina y TNF alfa en células de sangre periférica de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y su correlacionan con la actividad de la enfermedad por SLEDAI y con la afección renal.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, analítico de los niños con diagnóstico de LES, que acudieron a control en la Consulta Externa del Departamento de Reumatología y Nefrología.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron en el estudio un total de 29 pacientes, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Criterios de inclusión

1. Edad de 2 a 18 años
2. Que cumplan con los criterios diagnósticos de LES
3. Pacientes con diagnóstico de LES que no hubieran recibido tratamiento con bolos de esteroide o algún inmunosupresor
4. Aceptación por escrito para participar en el estudio

Criterios de exclusión

1. Pacientes que hayan recibido inmunosupresión.

Criterios de eliminación

1. Deseo voluntario de abandonar el estudio

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

-Información a los padres y o tutores, así como a los pacientes sobre el objetivo del estudio.

-Firma de consentimiento y asentimiento informado por los padres y o tutores y pacientes.

-Realización de cuestionario que incluyo datos generales.

-Se realizaron dos visitas: basal y a los 3 meses en cada una de ellas se valoró:

-Exploración Física (peso, talla, presión arterial). Se tomo nota de los criterios en los que se realizó el diagnóstico de LES. Índice de actividad lúpica según el SLEDAI.

-Registro de medicamentos

-Exámenes de laboratorio:

 Creatinina sérica.

 Biometría hemática completa.

 Proteinuria de 12 hrs.

 Primera orina de la mañana.

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

 Toma de 2 ml de sangre en tubo de pax-gene.

El RNA se obtuvo a partir del PAX GENE KIT (quiangen).

La cantidad de RNA se cuantificó por espectrofotometría (Nanodrop modelo ND-1000) y se realizó la transcripción reversa de 1µg de RNA total para obtener el DNA complementario (cDNA) utilizando un kit comercial (Taqman reverse transcription kit, Applied Biosystems).

PCR en tiempo real

La secuencia de los iniciadores y la sonda fluorogénica de TNF α y MCP1 se tomó de la literatura. La cuantificación TNF- alfa se realizó , en un PCR Tiempo Real (modelo 7500 Applied Biosystems). El control interno fue el gen 18S rRNA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Toda la información recolectada se ordeno en una base de datos de Excel.

Posteriormente se analizo en el programa Graph pad prism.

Se llevo a cabo análisis de estadística descriptiva, con medias y desviación estándar, para descripción de variables demográficas como edad, genero, tasa de filtración glomerular y sledai.

La población presento una distribución normal, por lo que se midieron medianas, minimas y máximas.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

A. Variable independiente:

1. Valor de MCP1 en orina y TNF alfa en células de sangre periférica.

Variables dependientes:

1. Remisión. Desaparición de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico.
2. Función renal durante la evolución
3. Actividad lúpica en otros órganos.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Número de años cumplidos	Continua	Meses, años y meses
GENERO	Estado gonadal que diferencia a los niños/niñas	dicotómica	Varón, mujer
PESO	Peso del niño/a expresado en Kg.	Continua	Kilogramos y gramos (g)
TALLA	Tamaño alcanzado por un niño/a.	Continua	Centímetros ó metros y centímetros.
TASA DE FILTRACION GLOMERULAR	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo, desde los capilares glomerulares a la capsula de barman.	Categórica	ml/min/m ² x 1.73 m ² sc.
CLASIFICACION POR BIOPSIA RENAL	Procedimiento medico que consiste en la extracción de tejido renal para su estudio.	Categórica.	Clase I.mesangial mínima. Clase II.proliferativa mesangial Clase III.Focal Clase IV.Difusa Clase V.membranosa Clase VI

			.Esclerosante.
SLEDAI	Es el índice que establece el grado de lesión al inicio de la enfermedad	Categorica	Inactividad 0-2. Leve >2<4. Moderada >4<8. Severa o grave 8 o >8
TNF -alfa	Proteína de las citosinas liberadas por el sistema inmune, interviene en la inflamación	Continua	
MCP-1	Quimioatrayente y activador de monocitos y macrófagos.	Continua	

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones mas importantes que presento nuestro estudio, fueron que el numero de pacientes fue pequeño, por lo que no se considera significativa para poderse generalizar a toda nuestra población con lupus y daño renal, además que al ser toma de muestras periódicas, algunos de los pacientes no acudían a la toma de los controles, otros abandonaron el protocolo, otros cambiaron a alguna otra unidad hospitalaria por mayoría de edad, etc.

Considerando la gravedad del padecimiento, algunos pacientes fallecieron, por lo que no se podrá completar la toma de muestra.

ASPECTOS ÉTICOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se les proporciono consentimiento informado tanto a los pacientes, así como a los padres y/o tutores de los mismos.

También se explico la finalidad de la realización de nuestro estudio, y se aclararon las dudas que pudieron producirse. Señalando que la participación en nuestro estudio es totalmente voluntaria.

Una vez que se firmo el consentimiento, se agregaron las firmas de dos testigos, así como del medico a cargo del estudio.

Confidencialidad de la información

Toda la información recolectada en nuestro estudio, se manejo de forma confidencial, pudiendo acceder a la misma, solo los médicos involucrados en el estudio, así como los pacientes que entraron al mismo.

La base de datos que se utilizo para el análisis estadístico, solo se identifico a los pacientes por su número de registro.

Nivel de riesgo

El riesgo para los participantes está limitado a la ven punción para la obtención de muestras de sangre. De acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Salud, esto corresponde a una investigación con riesgo mínimo.

RESULTADOS

En nuestro periodo de estudio se incluyeron un total de 29 pacientes, 15 de ellos en seguimiento desde el año 2010, y 14 de seguimiento desde el año 2011.

Distribución demográfica

La distribución por género fue la siguiente: predominó el sexo femenino con un total de 26 pacientes, las cuales representan el 89.6 % del total y solo 3 pacientes de sexo masculino, que representan el 10.3 % del total. (Tabla 1)

La edad de nuestros pacientes al momento del diagnóstico se presentó mas comúnmente de los 12 a los 14 años, con una edad mínima de 41 meses , una máxima de 204 meses y una mediana de 156 meses.(Tabla 1).

TABLA 1.Características demográficas.

VARIABLE	MEDIANA	MÍNIMA	MÁXIMA
EDAD (meses)	156	41	204
Creatinina (mg/dl)	0.7	0.4	13.4
TFG(Schwartz) (ml min / 1.73 m2)	117	10	159
Hemoglobina (g/dl)	10.4	6.7	17
Sledai	20	2	36
GENERO	Numero	PORCENTAJE	
Femenino	26	89.6%	
Masculino	3	10.3%	

Tabla 1: TFG (tasa de filtración glomerular)

Con respecto a la función renal, solo dos pacientes (6.8%) presentaron al inicio del diagnóstico de LES, niveles de creatinina altos que ameritaron uso de tratamiento sustitutivo de la función renal, 22 pacientes presentaron niveles de creatinina por

debajo de 1 mg / dl (75.4 %), los 5 restantes (17.2 %) presentaron niveles de creatinina entre 1 a 1.4 mg / dl.

La tasa de filtración glomerular, fue normal en la mayoría de los pacientes, al momento del diagnóstico del LES con una mediana general de 117 ml min / 1.73 m². Solo dos pacientes presentaron tasas de filtración glomerular por debajo de 15 ml min / 1.73 m², que como ya se comento requirieron de manejo dialítico.

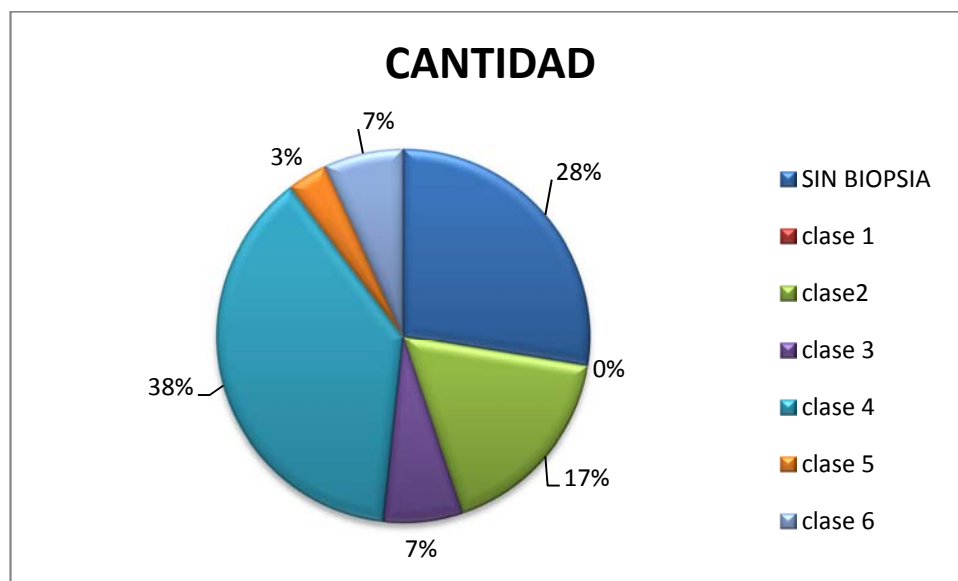
Con respecto a los índices eritrocitarios encontrados en nuestros pacientes, al inicio del diagnóstico, la mediana del valor hemoglobina fue de 10.7 mg / dl con una mínima de 6.7 mg / dl y una máxima de 17 mg / dl.

Posteriormente en el control de hemoglobina de los 3 meses una vez que los pacientes ya habían iniciado tratamiento farmacológico, los valores eritrocitarios encontrados fueron de una mediana de 11.9 mg / dl, una mínima de 8.4 mg / dl y una máxima de 15.4 mg / dl.

La mayoría de los pacientes presentaron índice de actividad de SLEDAI, de moderado a severo en el momento del diagnóstico de LES, observándose de igual manera mejoría en la actividad una vez que se inicio el tratamiento medico.

Del total de nuestros pacientes 21 de ellos (72.4%), ya contaban o se les realizo biopsia renal, siendo la nefritis tipo IV (38%) la mas observada, seguida de la nefritis tipo II (17.2%), los 8 pacientes restantes (27.6%) no contaban con biopsia renal.

TIPOS DE NEFRITIS ENCONTRADAS



Como lo menciona la literatura, el tipo de nefritis mas comúnmente encontrada en nuestra población, fue la nefritis tipo IV, la cual se presento en el 38% de los pacientes, seguida de la tipo II en el 17 % de los casos.

En la segunda etapa de nuestro estudio, nuestro número de pacientes se vio disminuido por diferentes causas, entre las que se encuentran:

- Dos pacientes no regresaron a la consulta de nefrología, ni de reumatología.
- Cuatro pacientes (13 %) de ellos fallecieron, por complicaciones del lupus eritematoso sistémico, siendo la sepsis, la causa mas común.
- Del resto de los pacientes, solo a doce se les ha realizado la toma de muestras sanguíneas, así como su valoración clínica, la cual ha sido la siguiente:

	MEDIANA	MINIMA	MAXIMA
Creatinina(mg / dl)	0.5	0.1	1.2
TFG(Schwartz) (ml min / 1.73 m2)	128	91	484
Hemoglobina (g/dl)	11.9	8.4	15.4
Sledai	10	2	22
GENERO	Numero	PORCENTAJE	
Femenino	10	84.6%	
Masculino	2	15.4%	

Tabla 2.Evolución a los 3 meses.

Los cambios observados en nuestros pacientes una vez que se inició tratamiento farmacológico son los siguientes:

La función renal en estos pacientes se vio mejorada de forma importante ya que los doce pacientes (92.3%) presentaron valores de creatinina por debajo de 1 mg/

dl, solo un paciente (7.3%) permaneció con niveles de creatinina por arriba de 1 mg / dl, todo esto nos tradujo una mejoría en la tasa de filtración glomerular en general con una mediana en general de 128 ml min / 1.73 m²., una mínima de 91 ml min / 1.73 m² y una máxima de 484 ml min / 1.73 m² .

En el control de hemoglobina de los 3 meses una vez que los pacientes ya habían iniciado tratamiento farmacológico, los valores eritrocitarios encontrados fueron de una media 11.4 g / dl y una mínima de 8.4 g / dl, mostrando una mejoría en los mismos.

Con respecto a la evolución de la actividad de la enfermedad, con el índice de Sledai, se observó una mejoría importante en los niveles de actividad de nuestros pacientes, observando pacientes que presentaron solo actividad leve, mas sin embargo otros, a pesar del tratamiento medico instaurado a base tanto de esteroides como algunos otros inmunosupresores, continuaron con índices de actividad moderados a severos.

Al resto de los pacientes aun no se cumple el tiempo para la toma de su nueva muestra sanguínea.

DISCUSIÓN

De todos los pacientes ingresados al estudio, la gran mayoría de ellos, ya presentaban alteraciones en el examen general de orina, principalmente albuminuria con o sin proteinuria en grado significativo, lo cual refuerza lo mencionado en otros trabajos acerca de pacientes con LES.

La nefropatía mas encontrada en las biopsias renales de nuestros pacientes fue la nefropatía tipo IV, como se menciona en la mayoría de las literaturas.

El índice de actividad Sledai, si se modifico una vez que se inicio tratamiento con inmunosupresores, mas sin embargo todos mantuvieron actividad de leve a severa, lo cual no concuerda con lo mencionado en estudios realizados anteriormente.

CONCLUSIONES

-De acuerdo a los resultados encontrados en los pacientes de nuestro estudio, concluimos que concuerda lo mencionado en la literatura, si afecta más a pacientes del sexo femenino que al sexo masculino.

-La principal edad de presentación fue en adolescentes.

-A l inicio del diagnostico gran parte de los pacientes presentaban datos de algún grado de lesión renal, principalmente presencia de proteinuria.

-L a lesión histológica más común fue como se menciona en la bibliografía la nefritis lúpica estadio IV.

-E n los controles tanto de laboratorio como en los clónicos gran parte de los pacientes mostraron mejoría posterior al inicio de tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barbado J., Vega L., González R., Jimeno A. y Bermejo M. MCP-1 en orina como biomarcador del lupus renal en ausencia de citocinas, interferón gamma y factores de crecimiento. *Reumatol Clin* 2010
2. González L., Rodríguez L. Factores asociados con actividad del lupus eritematoso sistémico en insuficiencia renal crónica terminal. *Asociación colombiana de Reumatología* 2009; 16: 265-75
3. Penz P., Bucova M., Lietava J., Blacizek P., Paulovicova E., Mrazaeck F., et al. MCP-1-2518 A/G polymorphism in associated with blood pressure in ischemic heart disease asymptomatic subjects. *Bratist Lek listy* 2010
4. Satish L., Sergey K., Shohreh A., Bassel E., Sawaya L. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview *Journal of Interferon and Cytokine research* : 2009; 6:313-16
5. Aguilar F., Bermudo M., Vega Y., Sánchez J., González M., Núñez A. Polimorfismo del gen FcRIIIB en pacientes españoles de Lupus Eritematoso Sistémico. *Autoinmunidad y tolerancia*. 2001; 20
6. Silva E. *Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, Parte I: Factores Predisponentes y Eventos Iniciales*. *Rev. Chil. reumatol.* 2009; 25:108-13
7. Iikuni N., Okamoto H., Yoshio T., Sato E., Kamitsuji S., Iwamoto T., et al. *Raised monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)/CCL2 in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus*. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:253–56
8. Benseler S., Silverman E. Lupus eritematoso sistémico. *Pediatr Clin N Am* .2005; 25: 443-67
9. Tuailon N., Fen S., Ravi B., Berger B, Barrett J., Rolling C. MCP-1 Expression in Endotoxin-Induced Uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*.2002; 43

10. Rosenberg H. Clasificación de la Nefritis Lupica .Reumatología; 2006; 22:35-41
11. Masood S., Jayne D., Karim Y. Beyond immunosuppression – challenges in the clinical management of lupus nephritis. Lupus 2009; 18:106-15
12. Markowitz G., Agati D. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. Kidney International 2007; 71: 491–95
13. Barri J. Infectious Disease in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. Research Clinical Rheumatology 2002; 16:281-91
14. *Bigler C., Lopez-Trascasa M., Potlukova E., Danner D., Schaller M., Trendelenburg M. Antinucleosome Antibodies as a Marker of Active Proliferative Lupus Nephritis .Am Jour Kidney Dis 2008; 51:624-29*
15. Ponticelli C., Glassock R., Moroni G. Induction and maintenance therapy in proliferative lupus nephritis. Jour Nephrol 2010 ; 23 : 9-16

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente:

Edad:

Sexo:

Registro:

Fecha de nacimiento:

Diagnostico de LES:

Somatometria:

PESO

TALLA

TA

FC

FR

TEMP

EXPLORACION FISICA

EXAMENES DE LABORATORIO

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	En e	Feb	Mar	Abr	Ma y	Jun	Jul
<i>Registro y</i>		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
<i>Ejecución de proyecto</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
<i>Recolección de datos</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
<i>Almacenamiento de muestras y datos</i>			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x
<i>Análisis de datos</i>										X	X	X	X	
<i>Descripción de resultados</i>										X	X	X	X	
<i>Conclusiones del estudio</i>														X
<i>Presentación final</i>													X	