



**CARACTERIZACIÓN DEL ENTORNO AMBIENTAL DE LOS PACIENTES CON  
NEFRITIS LÚPICA EN BARRANQUILLA (ATL, COL) DURANTE EL 2017:1**

**ALBERTO LEYVA PATERNINA**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2018**

**CARACTERIZACIÓN DEL ENTORNO AMBIENTAL DE LOS PACIENTES CON  
NEFRITIS LÚPICA EN BARRANQUILLA (ATL, COL) DURANTE EL 2017:1**

**ALBERTO JOSÉ LEYVA PATERNINA**  
**Médico General**

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de  
**Especialista en Medicina Interna**

**TUTORES**

**Gustavo Aroca Martínez**  
**MD Esp Medicina Interna – Nefrología, PhD Inv-Doc**

**Enrique Ramos Clatson MD. M.Sc. Salud Pública**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA**  
**ESCUELA DE MEDICINA**  
**POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS**  
**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA**  
**CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**  
**AÑO 2018**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

**Cartagena, D. T y C., 09 de julio de 2018**

## **AGRADECIMIENTOS**

Expreso mi más sincero agradecimiento a los miembros del Grupo de Investigación de la Clínica de la Costa (Barranquilla, Atlántico) porque sin su apoyo y dedicación esta investigación no hubiese sido posible. Asimismo, al jefe del área de investigación de posgrados de la Universidad del Sinú seccional Cartagena, por su orientación en el desarrollo de este trabajo.

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCION	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
2. JUSTIFICACIÓN	13
3. OBJETIVOS	15
3.1. OBJETIVO GENERAL	15
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. MARCO TEÓRICO	16
4.1 DESCRIPCION TEORICA	16
4.2 ESTADO DEL ARTE (ANTECEDENTES)	29
4.3 HIPOTESIS	31
4.4 MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)	31
5. METODOLOGÍA	32
5.1. TIPO DE ESTUDIO	32
5.2. ÁREA DE ESTUDIO	32
5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA	32
5.4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	34
5.5. INSTRUMENTO DE CAPTURA DE DATOS	37
5.6. VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO	38
5.7. FASE DE ANÁLISIS DE INFORMACIÓN	39
6. RESULTADOS	40
7. DISCUSIÓN	42
8. CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
TABLAS	56
FIGURAS	58
ANEXOS	59

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para LES	19
Tabla 2. Clasificación histologica de la NL	22
Tabla 3. Organización del Cuestionario	37
Tabla 4. Características generales, clínicas y de la exposición en los pacientes con nefritis lúpica	56
Tabla 5. Comparación de la exposición entre los estrato bajo y medio	57

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Principales comorbilidades de los pacientes con nefritis lúpica 59

## **LISTA DE ANEXOS**

Anexo A. Formato de recolección de datos  
Anexo B. Validación del instrumento

60  
62



## INTRODUCCION

En los últimos años, las enfermedades autoinmunes han tomado mucha relevancia, ya que se desconoce en la gran mayoría los fenómenos y aspectos ambientales, moleculares y epigenéticos que determinan su aparición. Sin embargo, desde el reconocimiento de la epigenética como factor regulador de la expresión genética, el medioambiente pasó a jugar un factor relevante en el seguimiento de este tipo de enfermedades.

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune que, pese a muchos intentos de dilucidar la etiopatogenia de este tipo de enfermedades, no se comprenden del todo en la actualidad. Muchos factores están involucrados en la patogénesis del LES, en los cuales se ha demostrado que no solo la carga genética es suficiente para desarrollar la enfermedad. Por ello se ha dilucidado que existen otros factores que influyen para su desarrollo, entre ellos cobrando mucha importancia el papel del medioambiente. Es por esto que la contaminación ambiental es un punto clave en el entendimiento de este tipo de enfermedades, ya que pueden comportarse como factores estresantes que atentan la integridad del organismo.

En el presente documento se recopilan los resultados de esta caracterización, describiendo los tipos de contaminación ambiental de mayor frecuencia, así su distribución por nivel socio económico en una muestra de pacientes que se encuentran en seguimiento en una Clínica de 4to nivel en Barranquilla (Atl, Col).

Se espera que este trabajo sirva de base para la relación de los factores ambientales y la respuesta de la NL. Así mismo, se constituye en la primera caracterización de este tipo en Colombia.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El lupus eritematoso sistémico (LES), es el prototipo de enfermedad sistémica, es una afección compleja, en la que el sistema inmunitario ataca las células y los tejidos sanos de todo el cuerpo. La activación del sistema inmune en el LES se caracteriza por respuestas exageradas de células B, células T y pérdida de tolerancia inmunitaria contra autoantígenos. La producción y eliminación defectuosa de anticuerpos, la circulación y depósito de complejos inmunes en los tejidos y la activación del complemento, contribuyen a las manifestaciones clínicas que van desde fatiga leve, hasta daño orgánico grave y potencialmente mortal (1).

Los aspectos epidemiológicos del LES son muy variables; variabilidad que se ve influida por distintas características según la población de estudio como la edad, género, etnia, estrato socioeconómico, área geográfica y factores medioambientales. En general la incidencia reportada es de 0.3–23.7 por 100,000 personas-año y su prevalencia oscila entre 6.5 a 178 por cada 100,000 personas-año; La mayoría de los casos comienzan entre los 17 y 35 años, Siendo una patología mucho más común en personas de raza negra y mucho más frecuente en mujeres que en hombres, en una proporción 9:1, esta preponderancia femenina es menos marcada en la edad infantil o después de los 65 años (2,3).

Las bajas tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos con LES, el agrupamiento de la prevalencia de la enfermedad alrededor de las regiones contaminadas y una diferencia de prevalencia urbano-rural resaltan la importancia de las influencias ambientales en el LES. Se ha demostrado que el LES es una enfermedad con etiología multifactorial, contribuida por factores genéticos, epigenéticos y ambientales, donde los mecanismos patogénicos exactos aún no están del todo claros (4).

El LES puede afectar virtualmente cualquier órgano o sistema del cuerpo humano; la nefritis lúpica (NL) es la afección renal secundaria a esta patología. La prevalencia y las posibilidades de desarrollar NL varían considerablemente entre las diferentes regiones del mundo y las diferentes razas y etnias. En los Estados Unidos, la mayor frecuencia de NL en poblaciones negras persiste después del ajuste por factores socioeconómicos (5). La NL es un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con LES, se estima que un 10% de los pacientes con NL desarrollarán enfermedad renal crónica terminal (6).

Existe evidencia epidemiológica sobre la asociación de LES y NL con varios factores ambientales, incluida la exposición al humo de cigarrillo (7), estrógenos exógenos (anticonceptivos orales y hormonas posmenopáusicas) (8,9) radiación UV, solventes, pesticidas, entre otros (10).

Siguen existiendo considerables lagunas de conocimiento con respecto a los mecanismos potenciales por los cuales estos factores ambientales pueden estar involucrados en la patogénesis del LES. La regulación epigenética, por la cual los estímulos ambientales conducen a modificaciones bioquímicas en el genoma, puede ser un posible vínculo. Patrones diferenciales de metilación del ADN, mecanismos metabólicos que modifican la expresión génica y precipitan la enfermedad, estrés oxidativo e inhibición de la señalización de las vías importantes para la actividad de linfocitos T, desmetilación del ADN, son algunos mecanismos propuestos que podría contribuir al inicio del LES entre individuos genéticamente predispuestos (10).

La identificación de los factores de riesgo ambientales relacionados con el riesgo de LES es esencial, ya que conducirá a una mayor comprensión de la patogénesis de esta compleja enfermedad y también hará posible intervenir de forma oportuna en las personas con mayor riesgo de padecerla (11).

En Colombia no se cuenta con datos que reporten estadísticas claras de pacientes con LES y NL, y mucho menos estudios sobre el entorno ambiental a los cuales están sometidos este tipo de pacientes. Por lo anterior, es importante conocer los posibles factores ambientales a los cuales están sometidos los pacientes con LES y NL, de tal forma que se logre identificar posibles disparadores o agravantes de la enfermedad.

## 2. JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica, de etiología desconocida, que afecta preferentemente a mujeres entre la segunda y la quinta década de la vida. El LES tiene una expresión clínica muy heterogénea. Se distinguen dos tipos de cuadro clínicos: formas benignas y frecuentes, cutáneo-articulares, y formas más infrecuentes y graves con lesiones viscerales y/o hemáticas (12).

Desde el punto de vista biológico, la patología se caracteriza inicialmente por una hipergammaglobulinemia policlonal y la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de origen nuclear. La presencia de anticuerpos antinucleares en concentración elevada, usualmente de aspecto homogéneo o moteado, y de anticuerpos antiácido desoxirribonucleico (ADN) nativo son argumentos inmunológicos importantes para el diagnóstico (12). Mucho de los factores ambientales que exacerban la respuesta inmune se desconocen, es por ello que los estudios como el aquí planteado cobran importancia.

En su etiología intervienen factores genéticos, hormonales y ambientales entre los que cabe destacar algunas infecciones, particularmente víricas, y la exposición a la luz ultravioleta o determinados fármacos. El papel de la radiación UV en la inducción de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso es un hecho bien reconocido, basado en la observación de que las lesiones se localizan preferentemente en áreas fotoexpuestas (13,14). Al desconocer la exposición a estos factores, es muy difícil enunciar medidas de prevención, es aquí donde este estudio toma relevancia ya que la investigarlas puede llegar a encontrar dicha asociación.

Los rayos UV provocan exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células. Manifestaciones clínicas. El espectro de afectación clínica es muy amplio, siendo las manifestaciones cutáneo-mucosas, hematológicas, articulares y la nefritis lúpica las más frecuentes

(14,15), estos puntos también apoyan la importancia de la realización de este trabajo.

Es por ello que monitorear el medioambiente donde se encuentran los pacientes con este tipo de patología, es un importante indicador que se podría asociar con la sobrevida y/o exacerbaciones de la enfermedad; para ello hay que realizar estudios donde se caracterice el medio ambiente de los pacientes y los resultados relacionarlos con la respuesta al tratamiento.

Frente a este marco de ideas, se planteó el presente trabajo. Que no es más que la caracterización de los contaminantes medioambientales que rodean las viviendas de pacientes con la complicación de una enfermedad autoinmune como lo es la NL. Esto con la finalidad de hacer el primer piloto en estudios de este tipo que no responda a los aspectos de Calidad de Vida, sino exclusivamente a los tipos de contaminación que se han descrito y que son de importancia para la OMS.

Dado que el propósito de esta investigación es contribuir en reducir el desconocimiento actual del impacto de los factores ambientales en la NL, a través de la evaluación de las variables medioambientales.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3. 1. OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar el entorno de la contaminación ambiental de los pacientes con nefritis lúpica que se encuentra bajo seguimiento del departamento de nefrología de una clínica de 4to nivel en Barranquilla (Atl, Col) durante el 2017.

#### **3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Caracterizar la población de acuerdo a sexo, nivel socio-económico, y comorbilidades presentes en estos pacientes al momento de diagnóstico de NL
- Determinar los principales factores de contaminación de los aspectos hídricos, aires, basuras y electromagnetismo.
- Comparar el nivel de exposición por estratos socioeconómico medio y bajo por los tipos de contaminación encontrados.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 DESCRIPCIÓN TEÓRICA

#### 4.1.1 Definición de LES

El LES es una enfermedad multisistémica debida a una lesión tisular mediada por el propio sistema inmunitario. Las manifestaciones del LES pueden afectar a la piel, las articulaciones, el riñón, el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, las serosas y los sistemas sanguíneo e inmunitario. La enfermedad es muy heterogénea, con pacientes que manifiestan combinaciones variables de manifestaciones clínicas. En la mayoría de los pacientes con LES la enfermedad se caracteriza por una evolución clínica con reactivaciones y remisiones, aunque algunos muestran un patrón de actividad crónica. Los desencadenantes moleculares de la enfermedad son desconocidos, pero se sabe que en la patogenia interviene la producción de autoanticuerpos que muestran múltiples especificidades, entre los que son frecuentes los que tienen reactividad por proteínas ligadoras de ácidos nucleicos. Los inmunocomplejos, junto a las células y mediadores solubles del sistema inmunitario, generan inflamación y lesión tisular (16).

#### 4.1.2 Epidemiología del LES

La incidencia y prevalencia del lupus eritematoso sistémico parece estar aumentando, probablemente debido tanto a la identificación de casos más leves como a mejoría en la supervivencia. En 2007, una revisión describió la variabilidad geográfica en la incidencia y prevalencia de la enfermedad. En la población de los EE. UU., La incidencia de todas las razas fue de 5,1 por 100.000 por año y la prevalencia fue de 52,2 por 100.000, con cifras comparativas de 3,8 y 26,2 en el Reino Unido, y 2,9 y 28,4 en Japón, respectivamente (17). Estas cifras son



sustancialmente más altas en algunas poblaciones étnicas, especialmente en individuos de ascendencia afroamericana o afro-caribeña. El lupus eritematoso sistémico afecta a las mujeres en edad fértil, con una proporción de hombres a mujeres de aproximadamente 9:1. Este predominio femenino es menos llamativo en las poblaciones juveniles y ancianas con proporciones de 2-6:1 y 3-8:1, respectivamente, en estos grupos de edad. Se cree que esta diferencia refleja el efecto de las hormonas sexuales femeninas en aspectos del sistema inmunitario (18).

Estudios anecdóticos en la década de los 50, informaron una tasa de supervivencia de menos del 50% a los 5 años, estudios más recientes indicaron que más del 93% de los pacientes con LES sobreviven durante 5 años y el 85% sobreviven durante 10 años. En una cohorte europea, se documentó una supervivencia del 92% después de 10 años desde el momento de la entrada en el estudio. Estas tasas de supervivencia mejoradas pueden estar relacionadas con la terapia médica avanzada en general (agentes antihipertensivos, disponibilidad de diálisis renal, trasplantes y antibióticos), junto con una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad, el diagnóstico precoz y la inclusión de casos más leves en estudios recientes, pero también puede ser causada por las formas más intensivas de tratamiento, como el uso de fármacos citotóxicos, inmunosupresores y prednisolona en dosis altas (18,19).

#### 4.1.3 Genética

Los enfoques iniciales, incluido el análisis de ligamiento y los estudios de asociación de genes candidatos, identificaron y confirmaron un número limitado de loci asociados a LES (p. Ej., HLA- DR2 / DR3). El enfoque de Estudio de Asociación de Genoma Completo (genome-wide association study, GWAS) a la pantalla de cientos de miles de polimorfismos de nucleótido único en todo el genoma ha avanzado nuestra comprensión de la base genética de la LES. Desde 2007, ocho GWAS en LES y el metanálisis posterior y estudios de replicación a gran escala han revelado un número creciente de loci de riesgo que superan el nivel de significación de todo el genoma. El mapeo fino y la caracterización

funcional de las señales de GWAS tienen variantes causales localizadas, identificación de genes diana directamente influenciados por las variantes asociadas y elucidación de mecanismos patogénicos para comprender cómo los genes de susceptibilidad SLE afectan el riesgo de enfermedad. Pocas de las variantes asociadas a la enfermedad afectan a las secuencias codificantes de genes que alteran las funciones de las proteínas codificadas, mientras que la mayoría cae en las regiones no codificantes que regulan la expresión génica a través de mecanismos transcripcionales y/o postranscripcionales. La mayoría de los genes de susceptibilidad para LES establecidos codifican productos implicados en la inmunidad innata y adaptativa (20). Se han identificado múltiples genes según el tipo de respuesta inmune, ejemplos de ellos según la respuesta innata son los genes TNIP1+A4:H11, TNFAIP3, SLC15A4, PRKCB, UBE2L3, IRAK1/MECP2, IFIH1, miR146a, IRF5/TNPO3, IRF7/PHRF1, IRF8, TYK2, TLR7, TREX1, ATG5, RAD51B, DNASE1 y con respecto a la respuesta inmune adaptativa como los genes NCF2, IL10, RASGRP3, BANK1, MSH5, PRDM1, BLK, LYN, ETS1, ELF1, CIITA/SOCS1, STAT4, IKZF2, AFF1, IKZF1 (21)

#### 4.1.4 Criterios de clasificación para LES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una variedad de manifestaciones clínicas y un amplio perfil de autoanticuerpos. La heterogeneidad clínica y serológica lo convierte en un gran desafío para el diagnóstico, especialmente en las primeras etapas, cuando puede estar presente un número inadecuado de características requeridas para cumplir los criterios. Los criterios de clasificación más utilizados para LES son los propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). La primera versión de los criterios se publicó en 1971 y se revisó en 1982 y 1997. Sin embargo, en el 2012 Las Clínicas Colaboración Internacional de Lupus Sistémico (con sus siglas en inglés, SLICC), un grupo internacional centrado en la investigación clínica de LES, revisaron los criterios de clasificación de LES para abordar diversas preocupaciones que han surgido desde que se desarrollaron los criterios de 1982.

Esta clasificación intentó racionalizar los criterios clínicos y proporcionó una expansión modesta en las anomalías de laboratorio reconocidas. La nefritis demostrada por biopsia compatible con lupus eritematoso sistémico en presencia de anticuerpos antinucleares o de ADN bicatenario en ausencia de otras características del lupus se considera suficiente para que un paciente sea diagnosticado de lupus. Los síntomas y las anomalías de laboratorio son acumulativos y no necesitan estar presentes al mismo tiempo (18,22–24). En la tabla 2 se resumen los criterios de clasificación para LES (22,25).

**Tabla 1. Criterios Diagnósticos para LES**

	1997 ACR	2012 SLICC
Manifestaciones cutanea	<b>4 elementos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción malar</li> <li>• Erupción discoide</li> <li>• Fotosensibilidad</li> <li>• Úlceras orales</li> </ul>	<b>4 elementos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus cutanea agudo</li> <li>• Lupus cutaneo crónico</li> <li>• Úlceras orales</li> <li>• Alopecia no cicatricial</li> </ul>
Manifestaciones Articulares	<b>1 elemento</b> Artritis no erosiva $\geq 2$ articulaciones periféricas, que se caracterizan por dolor, sensibilidad o hinchazón	<b>1 elemento</b> Sinovitis $\geq 2$ articulaciones periféricas, que se caracterizan por dolor, sensibilidad, hinchazón o rigidez matutina $\geq 30$ min
Serositis	<b>1 elemento</b> Serositis (cualquiera de los siguientes): frote de pleuritis, evidencia de derrame pleural, pericarditis, ECG	<b>1 elemento</b> Serositis (cualquiera de los siguientes): pleuritis, pleuresía típica $> 1$ día, historial, frote, evidencia de derrame pleural, pericarditis, dolor pericárdico típico $> 1$ día, evidencia de EKG de fusión pericárdica
Manifestaciones renales	<b>1 elemento</b> Trastorno renal (cualquiera de los siguientes): proteinuria $> 0.5$ g / día, cilindros celulares	<b>1 elemento</b> Trastorno renal  (cualquiera de los siguientes): relación proteína / creatinina en la orina o concentración de proteína urinaria de 0.5 g de proteína / 24 h, heces de glóbulos rojos
	<b>1 elemento</b>	<b>3 elementos</b>

Manifestaciones hematológicas	Trastorno hematológico (cualquiera de los siguientes): anemia hemolítica con reticulocitos elevados, leucopenia $<4000 / \text{mm}^3$ en $\geq 2$ ocasiones, linfopenia $<1500 / \text{mm}^3$ o $\geq 2$ ocasiones, trombocitopenia $<100,000 / \text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia hemolítica</li> <li>• Leucopenia o linfopenia (<math>&lt;4000 / \text{mm}^3</math>, <math>&lt;1000 / \text{mm}^3</math> <sup>por separado</sup> al menos una vez)</li> <li>• Trombocitopenia (<math>&lt;100,000 / \text{mm}^3</math>) al menos una vez</li> </ul>
Anormalidades inmunológicas	<p><b>2 elementos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos anti-dsDNA, anti-Sm o antifosfolípidos positivos</li> <li>• ANA positivo (por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente)</li> </ul>	<p><b>6 elementos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA positivo</li> <li>• ADN-ds positivo (excepto ELISA) en <math>\geq 2</math> ocasiones</li> <li>• Anti-Sm</li> <li>• Anticuerpo antifosfolípido (incluido anticoagulante lúpico, RPR falso positivo, anticardiolipina, glucoproteína 1 anti-<math>\beta 2</math>)</li> <li>• Bajo complemento (C3, C4 o CH50)</li> <li>• Prueba de Coombs directa en ausencia de anemia hemolítica</li> </ul>
<b>Diagnostico</b>	<b>Necesario 4 o más elementos</b>	<b>Necesario al menos 4 elementos</b> (al menos 1 elemento clínico y al menos 1 elemento inmunológico)

#### 4.1.5 Nefritis lúpica

La NL es una complicación frecuente y potencialmente grave del LES. La enfermedad renal influye directa e indirectamente en la morbilidad y mortalidad por las complicaciones del tratamiento. Algunos estudios recientes han definido con mayor claridad el espectro de hallazgos clínicos, pronósticos y hallazgos histopatológicos en el LES.

Los datos de epidemiología de NL son limitados. La incidencia de la afectación renal varía dependiendo de las poblaciones estudiadas, los criterios diagnósticos de la enfermedad renal y si la participación se define por biopsia renal o hallazgos

clínicos. Aproximadamente entre el 25% y el 50% de los pacientes no seleccionados con lupus presentarán enfermedad renal clínica al inicio, mientras que un 60% de los adultos con LES desarrollarán enfermedad renal durante su curso clínico (26).

Un estudio del noroeste de Inglaterra arrojó una incidencia y prevalencia de NL de 0,4 por cada 100,000 y 4,4 por cada 100,000, respectivamente (27). La aparición de LES en la mayoría de las poblaciones ocurre más comúnmente durante la tercera y cuarta década de la vida y algo más tarde en poblaciones de ascendencia europea. Aproximadamente el 15-20% de los pacientes experimentan la aparición de LES antes de los 18 años de edad. La frecuencia de afectación renal es particularmente alta en el LES de inicio juvenil, que varía del 50% al 80% en la mayoría de las cohortes descritas hasta la fecha y no difiere con la etnia. Por el contrario, la NL es menos frecuente en pacientes con LES de inicio tardío ( $\geq 50$  años), con menos del 30% de los pacientes afectados. La enfermedad renal puede ser la primera manifestación de LES, pero ocurre más comúnmente dentro del año del diagnóstico, y casi siempre dentro de los 5 años, pero puede ocurrir en cualquier momento a lo largo del curso de la enfermedad. La prevalencia estandarizada por edad difiere significativamente según la etnia, siendo 3,5 por cada 100,000 para el blanco, 13,3 por cada 100,000 para el indoasiático, 64.6 por cada 100,000 para el afro-Caribe y 66.7 por cada 100,000 para los pacientes chinos. Esto está de acuerdo con numerosos estudios de cohortes que demuestran que los pacientes con LES de ascendencia europea tienen la frecuencia más baja de enfermedad renal (20-45%), mientras que 50-70% de los pacientes con LES desarrollan nefritis en afroamericanos y en ciertas poblaciones asiáticas, árabes, hispanas, indígenas y mestizas. Los pacientes no europeos, en particular los que tienen ancestros africanos, a menudo desarrollan NL más temprano en el curso de la enfermedad (28).

Una variedad de otros factores demográficos, serológicos, clínicos y genéticos también han sido implicados, y las variables socioeconómicas fueron identificadas como factores de riesgo para desarrollar LN (29). En general, la etnia y el estado

socioeconómico combinados representaron solo alrededor del 22% de la variabilidad en la ocurrencia de afectación renal (28).

#### 4.1.6 Definición de caso para la nefritis lúpica

La nefritis lúpica se define como manifestaciones clínicas y de laboratorio que cumplen los criterios ACR (proteinuria persistente > 0.5 g por día o mayor a 3+ por tira reactiva y/o cilindros celulares incluyendo glóbulos rojos, hemoglobina, granular, tubular o mixto). Una revisión de los criterios ACR ha recomendado que una proporción de creatinina/proteína > 0.5 puede sustituirse por la medición de proteína de 24 horas, y "sedimento urinario activo" (> 5 RBC / hpf, > 5 WBC / hpf en ausencia de infección, o cilindros celulares limitados a heces RBC o WBC) pueden ser sustituidos por cilindros celulares (30).

#### 4.1.7 Indicaciones de biopsia renal (30)

- Aumento de la creatinina sérica sin causas alternativas convincentes (como sepsis, hipovolemia o medicamentos).
- Proteinuria confirmada de  $\geq 1.0$  gramos en 24 horas o bien o las proporciones de proteína/creatinina puntuales son aceptables.
- Combinaciones de las siguientes, suponiendo que los hallazgos se confirman en al menos dos pruebas realizadas dentro de un corto período de tiempo y en ausencia de causas alternativas:
  - o Proteinuria  $\geq 0.5$  g por 24 horas más hematuria, definida como  $\geq 5$  glóbulos rojos campos de alta potencia.
  - o Proteinuria  $\geq 0.5$  g por 24 horas más cilindros celulares.

#### 4.1.8 Clasificación histológica de la NL (31)

**Tabla 2. Clasificación histológica de la NL**

Clase I	NL mensangial mínima
Clase II	NL mesangial proliferativa

Clase III	NL focal (<50%) de glomérulos
	III (A): lesiones activas
	III (A / C): lesiones activas y crónicas
	III (C): lesiones crónicas
Clase IV	NL difusa (≥50% de glomérulos)
	NL Segmentaria difusa (IV-S) o global (IV-G)
	IV (A): lesiones activas
	IV (A / C): lesiones activas y crónicas
	IV (C): lesiones crónicas
Clase V	NL membranosa
Clase VI	NL esclerosante avanzada
	(> = 90% glomérulos esclerosados globalmente sin actividad residual)

#### 4.1.9 Factores de riesgo ambiental asociados a LES y NL

##### 4.1.9.1 Radiación ultravioleta

Enfatizando en los factores ambientales ligados a esta patología, tenemos que la radiación ultravioleta es la más importante y provoca exacerbación en el 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis de los queratinocitos y otras células como se dijo anteriormente, o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. La fotosensibilidad es un criterio del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de la enfermedad, demostrando con esto la importancia de este factor ambiental (32).

Los eventos fotobiológicos se inician por absorción de radiación ultravioleta y visible por moléculas en el sistema biológico. La porción de UV del espectro electromagnético se encuentra entre 200 y 400 nm y la parte visible entre 400 y 800 nm. La radiación ultravioleta a menudo se divide arbitrariamente en UV A,

UVB y UVC. La porción de UV A (320-400 nm) no es fuertemente absorbida por las proteínas y los ácidos nucleicos y, aunque es abundante en la luz solar terrestre, no causa eritema en la piel normal a dosis moderadas en ausencia de sustancias químicas fotosensibilizadoras. Este rango también se llama "luz negra" y casi UV. La radiación UVB (290-320 nm) es eritemogénica y está presente en el espectro solar terrestre. También se conoce como radiación de quemaduras solares; La radiación UVB causa un impacto directo sobre el ADN y las proteínas, da lugar a las quemaduras y a largo plazo favorece la carcinogénesis. La radiación UVA es capaz de penetrar más que la radiación UVB, produciendo un daño indirecto mediante la génesis de radicales libres. Es la responsable de la pigmentación inmediata, del fotoenvejecimiento, la fotocarcinogénesis y las fotodermatitis. La radiación UVC (200-290 nm), (germicida, lejana UV) es eritemagénica pero no alcanza la superficie de la tierra. Las 3 regiones ultravioletas afectan a las células del sistema inmune in vivo e in vitro (33).

La radiación UV a nivel del mar contiene un 95-98% de radiación UVA y un 2-5% de radiación UVB470. La radiación infrarroja (IR) es la fracción mayoritaria de espectro solar que llega a superficie terrestre, y es responsable de la acción calórica. A pesar de su baja energía, no es inocua, y potencia el daño causado por la radiación UV.

La fotosensibilidad es uno de los principales síntomas del lupus eritematoso cutáneo (LEC) y sistémico. El papel de la radiación UV en la inducción de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso es un hecho bien reconocido, basado en la observación de que las lesiones se localizan preferentemente en áreas fotoexpuestas. Además suelen exacerbarse en verano o en las semanas posteriores a una exposición solar (34).

Se ha demostrado en varios estudios epidemiológicos que entre los pacientes con LES prevalente, el aumento de la exposición a la radiación UV puede agravar una enfermedad cutánea preexistente, que a menudo da lugar a nuevas lesiones cutáneas. La enfermedad cutánea inducida por foto aparece principalmente en las áreas expuestas al sol como lesiones maculares, papulares o bullosas, así como



el eritema clásico. Las exacerbaciones de LES también pueden ocurrir y generalmente se informan como debilidad, fatiga, fiebre o dolor en las articulaciones. Sin embargo, la enfermedad cutánea o sistémica fotoinducida reportada por el paciente no parece correlacionarse bien con la evaluación del médico o los estudios de laboratorio de la actividad de la enfermedad del LES.

La exposición a la luz solar probablemente actúe como desencadenante del inicio y la exacerbación del LES, especialmente en personas cuya reacción al sol del mediodía se caracteriza por quemaduras solares con ampollas o sarpullido.

Los estudios que examinan una influencia estacional en la actividad de la enfermedad de LES han sugerido un posible papel de la radiación UV, aunque los resultados son contradictorios (35,36).

En un estudio de casos y controles de casos de incidencia de LES en Suecia, el riesgo elevado de LES se asoció con un historial de más de una quemadura solar grave antes de los 20 años (odds ratio (OR) 2,2, IC del 95% 1,2- 4.1) y tipo de piel susceptible a las quemaduras solares (OR 2.9, IC 95% 1.6-5.1) (37). Dado que la fotosensibilidad debida a LES podría estar presente durante varios años antes del diagnóstico, esta asociación puede deberse a una causalidad inversa. En un estudio canadiense de casos y controles de 258 pacientes con LES, se observó una asociación con el trabajo al aire libre en los 12 meses anteriores al diagnóstico de LES (OR 2.0, IC 95% 1.1-3.8), aunque no hubo asociación con el número total de años de trabajo al aire libre (38).

#### 4.1.9.2 Exposición a humo de cigarrillos

Existe evidencia mecanicista que implica fumar en la patogénesis del LES. La exposición a componentes tóxicos del humo del cigarrillo (por ejemplo, alquitranes, nicotina, monóxido de carbono, hidrocarburos aromáticos policíclicos y radicales libres) puede inducir estrés oxidativo y dañar directamente las proteínas

endógenas y el ADN, provocando mutaciones genéticas y activación génica, que podrían estar involucradas en el desarrollo de LES. El consumo de cigarrillos estimula la expresión de CD95 en las superficies de las células B y CD4, lo que potencialmente induce la autoinmunidad, y también aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias (11). En un estudio retrospectivo de casos y controles de pacientes con LES, los fumadores actuales fueron significativamente más propensos a tener anticuerpos ADN de doble cadena en comparación con no fumadores (OR: 4.0, intervalo de confianza (IC) del 95% 1.6-10.4) (39) . Aunque los datos entre el fumar y el desarrollo de LES han sido contradictorios, un meta-análisis se encontró que los fumadores activos tenían un riesgo de LES moderadamente elevado (OR 1,5 , IC 95% 1.09-2.08) en comparación con los no fumadores (7). Aún se necesitan estudios de cohorte a largo plazo, prospectivos y basados en la población para establecer la asociación entre el tabaquismo y el LES.

#### 4.1.9.3 Pesticidas

La exposición a pesticidas ha sido un factor de riesgo sospechado para LES, basado en un mayor riesgo de enfermedad reportada entre los agricultores y la enfermedad acelerada en ratones propensos a lupus tratados con pesticidas (40). Sin embargo, de acuerdo con los datos publicados actuales, no hay pruebas suficientes para sugerir que la exposición a pesticidas desempeña un papel causal en el desarrollo o la progresión del LES humano (41).

#### 4.1.9.4 Contaminación atmosférica

Los efectos adversos para la salud de la exposición a la contaminación atmosférica se han reconocido durante décadas. Aunque la regulación de las emisiones ha llevado a mejoras en la calidad del aire, los datos epidemiológicos

indican claramente que la contaminación del aire continúa teniendo efectos generalizados en la salud humana. Muchos estudios han demostrado que la mala calidad del aire se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad debido a numerosas causas. Si bien es obvio cómo la contaminación del aire podría afectar los pulmones, su potencial de efectos en otros sistemas corporales no es evidente de inmediato, y durante muchos años las asociaciones epidemiológicas entre la mala calidad del aire y los efectos no respiratorios en la salud fueron desconcertantes. Seaton et al. son ampliamente acreditados con la introducción de la hipótesis de que los efectos sistémicos de la exposición a la contaminación del aire están mediados por la inducción del estrés oxidativo pulmonar y la inflamación, los mediadores de los cuales pueden extenderse a la circulación e influir en eventos distantes (42). Esto ha motivado mucha investigación en los últimos años, y arrojó luz sobre las vías mecánicas que vinculan la exposición a la contaminación del aire con diversos efectos en todo el cuerpo, particularmente con respecto a la morbilidad y mortalidad cardiovascular (43).

La contaminación del aire es una mezcla heterogénea, que incluye componentes gaseosos, líquidos y sólidos, cada uno de los cuales tiene un potencial único para los efectos sobre los sistemas biológicos. En términos generales, se piensa que los efectos adversos de la contaminación atmosférica se deben principalmente a la inducción de las rutas NF- $\kappa$ B y MAP quinasa en respuesta al estrés oxidativo. Los productos químicos volátiles y los metales reactivos pueden generar directamente radicales libres; en el caso de la contaminación del aire en partículas, el estrés oxidativo puede producirse incluso por partículas relativamente inertes, ya que proporcionan una superficie de reacción sobre la que puede tener lugar el ciclo redox. Con base en estos datos, se especula que la contaminación del aire podría influir en la autoinmunidad al facilitar la presentación de autoantígenos en un contexto que podría causar la activación de linfocitos autorreactivos (43).

El material particulado (PM) es un componente principal de la contaminación ambiental y uno de los seis contaminantes atmosféricos de la Agencia de

Protección Ambiental (EPA) que supervisa para establecer límites permisibles para la calidad del aire. Las partículas finas y ultrafinas que miden  $2,5 \mu\text{m}$  o menos contribuyeron a través de la contaminación del escape vehicular, se han implicado en muchas enfermedades autoinmunes y se asociaron con cambios inflamatorios y otros efectos adversos para la salud. Aunque su mecanismo exacto de acción no se comprende bien, la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) parece ser un factor intermedio importante. Es bien sabido que algunos de los principales componentes conocidos de PM 2.5, incluidos los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los oligoelementos, se asocian con la prevalencia de LES. Curiosamente en las zonas urbanas, donde el escape de los vehículos diesel es la principal fuente de PM 2.5, hay una prevalencia marcadamente mayor de LES en comparación con sus correspondientes zonas rurales. Un estudio canadiense encontró recientemente una asociación entre las concentraciones de PM 2.5 y la prevalencia informada de enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, independientemente de la edad del paciente, el sexo, el nivel socioeconómico y otros factores de confusión (44,45). Sin embargo, existen muchas controversias respecto a este tipo de contaminación lo que debe motivar a la realización de estudios que orienten despejar esta duda.

## **4.2 ESTADO DEL ARTE (ANTECEDENTES)**

El lupus eritematoso sistémico (LES) se encuentra entre las enfermedades autoinmunes sistémicas cuya compleja patogénesis involucra factores genéticos y ambientales (46). La etiología de LES es solo parcialmente conocida. En este contexto, se ha prestado una atención reciente a la importancia de las modificaciones epigenéticas inducidas por el medioambiente como contribuyentes significativos a la patogénesis de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos (47) tal como lo evidenció Liu & La Cava (2014).

Se ha encontrado que se requiere una combinación dependiente de la dosis de exposiciones ambientales, hormonas estrogénicas y predisposición genética para que el lupus se desarrolle y produzca una NL. La evidencia dispuesta en los estudios de Somers & Richardson (2014)(48) y Kamen (2014)(41) indicaron que los agentes ambientales que inhiben la metilación del ADN pueden convertir linfocitos T CD4 + específicos del antígeno en células autoreactivas, citotóxicas, proinflamatorias que son suficientes para causar autoinmunidad lupus en modelos animales, tal como lo muestra Weindel et al (2015)(49).

Así mismo los agentes que causan estrés oxidativo, como fumar, exposición a la luz UV e infecciones. Colectivamente, estos estudios sugieren que los agentes ambientales que inhiben la metilación del ADN, junto con los genes del lupus y los estrógenos o los disruptores endocrinos, se combinan de manera dependiente de la dosis para causar brotes de LES, tal como lo indicaron Peng et al. (2013) y Chen et al. (2017) (50,51).

Hasta la fecha, la contribución de los factores ambientales a una enfermedad compleja como el lupus aún no se comprende por completo. Sin embargo, los posibles factores de riesgo ambientales para el LES en grupos étnicos de alto riesgo son fumar, las exposiciones ocupacionales a la sílice, ambientes industrializados y la exposición a la infección en la infancia pueden explicar algunos factores de riesgo no genéticos para el LES en estos grupos (52) esta evidencia fue presentada por Molokhia & Mckeigue (2014).

Uno de los estudios que más ha apoyado la teoría de los factores ambientales ya que estos producen estrés oxidativo y su asociación con la metilación del ADN de las células T y la presencia de LES fue el de Li et al (2014), que encontraron que los especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y ONOO (-) inhibieron la señalización de la vía ERK en células T inhibiendo la proteína quinasa C $\alpha$  reguladora corriente arriba, disminuyeron los niveles de DNMT-1 y causaron desmetilación y sobreexpresión de genes que previamente se había demostrado que estaban suprimidos por la metilación del ADN en células T de pacientes con lupus activo (53).

En la revisión realizada por Barbhaiya & Costenbader (2016) mostraron que aunque los datos preliminares, son contradictorios o no comprobados, que otros factores, como la contaminación del aire, la luz ultravioleta, las infecciones, las vacunas, los solventes, los pesticidas y los metales pesados como el mercurio, están relacionados con el riesgo de LES. Y que los mecanismos biológicos que vinculan las exposiciones ambientales y el riesgo de LES y NL incluyen aumento del estrés oxidativo, inflamación sistémica y regulación al alza de citocinas inflamatorias y desencadenantes hormonales, así como modificaciones epigenéticas como resultado de la exposición que podría conducir a SLE (11).

En los últimos años, de acuerdo a Zharkova et al. (2017), los mecanismos inmunológicos que impulsan los procesos de enfermedad y que se encuentran ligados al medioambiente, son la respuesta de las citocinas inflamatorias, las quimioquinas y los mediadores reguladores que normalmente están involucrados en la protección del huésped contra los patógenos invasores y la polución. Estos causan cambios en inmunológicos que afectan principalmente a los leucocitos, los cuales son esenciales para la progresión de la enfermedad (54).

Por último, de acuerdo a Gulati et al. (2018) la sectorización de la prevalencia de la enfermedad alrededor de las regiones contaminadas y una diferencia de prevalencia urbano-rural resaltan la importancia de las influencias ambientales en el LES y sus complicaciones como NL. Los datos experimentales sugieren fuertemente una interacción compleja entre el exposoma (o influencias ambientales) y el genoma (material genético) para producir cambios epigenéticos (epigenoma) que pueden alterar la expresión del material genético y conducir al desarrollo de la enfermedad en el individuo susceptible (44).

### **4.3 HIPOTESIS**

Por ser un estudio descriptivo no requiere hipótesis.

### **4.4 MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)**

Este trabajo es de tipo observacional y de recolección de información de los alrededores de los pacientes, no se realizaron experimentos, ni se divulga información confidencial de los pacientes que fueron encuestados y no existe riesgo para el paciente ni físico, ni moralmente. A los pacientes se les informó el porqué de las preguntas y que la misma era para un trabajo de grado de medicina interna. Por ello y con base al Ministerio de Salud en la resolución número 008430 de 1993, no se trabajó con animales y humanos.





## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. TIPO DE ESTUDIO**

El tipo de estudio planteado es observacional de tipo descriptivo, de corte transversal. Ya que solo se realizó la caracterización de los aspectos de contaminación ambiental que rodean a los pacientes con NL.

### **5.2. ÁREA DE ESTUDIO**

El área de estudio es la ciudad de Barranquilla, la cual se encuentra ubicada en el departamento del Atlántico a 13 km de la desembocadura del río Magdalena, al noreste de Colombia dentro del rango de las coordenadas 10° 58' Latitud Norte y a los 74° 47' Longitud Oeste. La temperatura de la ciudad de Barranquilla corresponde a la zona costera tropical, con una temperatura que oscila alrededor de los 30° C, con dos temporadas climáticas, una temporada lluviosa y una temporada seca. La población en el casco urbano de la ciudad de Barranquilla está compuesta por aproximadamente 1.112.889 habitantes, de esta población el 99,99% tiene acceso al sistema de salud (DANE, 2015).

### **5.3. POBLACIÓN Y MUESTRA**

Para efectos de la presente investigación el universo o población de estudio está conformado por los pacientes biopsiados en la Clínica que hayan sido atendidos en el servicio de Nefrología entre Junio del 2008 y Julio 2015. De los 360 pacientes atendidos en dicho período, solo 143 se encuentran en seguimiento por cumplir los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión para definir la población y que se encuentran delimitados por la Clínica son:

- Mayor de Edad de acuerdo a la Legislación Colombiana.
- Paciente con completa autonomía mental.
- Que la biopsia haya sido realizada en la Clínica.
- Que se encuentre en tratamiento por alguno de los nefrólogos con piso hospitalario en la Clínica.
- Pacientes que se encuentren localizados dentro del área metropolitana de Barranquilla (Atl, Col).
- Que haya vivido al menos 7 años en el domicilio.

La Clínica tiene un modelo de atención en salud que determina el seguimiento de los pacientes, puesto que la Institución tiene un volumen alto de pacientes en el área de Nefrología, pero más del 60% de los mismos no son tratados por los Nefrólogos del departamento de Nefrología, por lo tanto, la institución no puede hacerle seguimiento.

La muestra se realizó utilizando un muestreo aleatorio simple. Para calcular su tamaño se utilizó la fórmula de acuerdo a Duffau (1999) cuya fórmula generadora de tamaño muestral es:

$$n = \frac{N * P * Q * Z^2}{(\varepsilon^2 * N) + Z^2 * P * Q}$$

$$n_{\text{óptima}} = \frac{n}{1 + \left(\frac{n}{N}\right)}$$

- N: Número de personas que componen la población a estudiar  
 ε: Margen de error acotado con respecto a la muestra, 5% máximo.  
 P: Es el porcentaje de personas que entran en remisión luego de dos años de seguimiento y farmacoterapia  
 Q: 1 – P  
 Z: Valor Tabular de la Normal estándar para una confianza del 95% (1,96).  
 n Tamaño de muestra estimado  
 n<sub>óptima</sub> Tamaño de muestra óptimo

$$n = \frac{143 * 0.5 * 0.5 * 1,96^2}{(0,05^2 * (143 - 1)) + 1,96^2 * 0.5 * 0.5} = 104 \text{ pacientes}$$

$$n_{\text{óptima}} = \frac{104}{1 + \left(\frac{104}{143}\right)} = 60 \text{ pacientes}$$

#### 5.4. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Código	Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
<b>SDN1Edad</b>	<b>Edad</b>	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	No aplica	14-64
<b>SDN4Procedencia</b>	<b>Procedencia</b>	Lugar de donde es originario el paciente	Cualitativa nominal categórica	Rural Urbano	NA
<b>SDN5Estrato</b>	<b>Estrato</b>	Nivel socioeconómico de la zona de residencia	Cualitativa ordinal	1 2 3 4 5 6	1-6

<b>Código</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo</b>	<b>Categorías</b>	<b>Rango</b>
<b>SDN5SubEstrato</b>	<b>Subestrato</b>	Estratificación del estrato en 3 categorías	Cualitativa nominal	Alto Medio Bajo	
<b>AñosLES</b>	<b>Diagnóstico de LES</b>	Tiempo en años desde el diagnóstico de LES	Cuantitativa continua	No aplica	
<b>AñosNL</b>	<b>Diagnóstico de NL</b>	Tiempo en años desde el diagnóstico de NL	Cuantitativa continua	No aplica	
<b>Ex1EmpQuimicos</b>	<b>Exposición a químicos</b>	Exposición a irritantes químicos producto de hidrocarburos dado por gasolineras cerca del domicilio	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex3NoAguaPotable</b>	<b>Contaminación hídrica</b>	La no presencia de agua potable en el domicilio	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex5QuemaBasura</b>	<b>Contaminación por basuras</b>	Presencia de quema de basuras cerca del domicilio	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex6ArroyoSin</b>	<b>Contaminación hídrica</b>	Presencia de arroyos sin canalizar, o canalizado que genere malos olores	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex7RecBasura</b>	<b>Contaminación por basuras</b>	La no presencia de recolección formal por un servicio de basuras	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex8AntenasCelular</b>	<b>Contaminación Electromagnética</b>	La presencia de antenas de celulares cerca de la vivienda	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex9FlujoVehicular</b>	<b>Contaminación atmosférica</b>	Alto flujo vehicular cerca del domicilio	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex10Vertederos</b>	<b>Contaminación por basuras</b>	Presencia de vertederos a cielo abierto cerca del domicilio	Cualitativa nominal	Si No	

<b>Código</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo</b>	<b>Categorías</b>	<b>Rango</b>
<b>Ex11AguasNegras</b>	<b>Contaminación hídrica</b>	Aguas servidas en el domicilio o cerca de él	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex12PanaAsadero</b>	<b>Contaminación atmosférica</b>	Exposición a humo de carbón por hornos de panaderías o asaderos	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex13Carpinteria</b>	<b>Contaminación por basuras</b>	Presencia de carpinterías cerca del domicilio que se comportan como residuos solidos	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex14Gasolinera</b>	<b>Contaminación atmosférica</b>	Presencia cerca del domicilio de gasolineras que generan contaminación por químicos en aerosol	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex15Radiografias</b>	<b>Contaminación electromagnética</b>	Haberse realizado Rx repetidas, al menos 3 antes del diagnóstico de LES	Cualitativa nominal	Si No	
<b>Ex16Tabaco</b>	<b>Contaminación atmosférica</b>	Exposición a humo de cigarrillo de primera o segunda mano	Cualitativa nominal	Si No	
<b>ExComorbilidades</b>	<b>Comorbilidades asociadas</b>	Comorbilidades asociadas a los pacientes con diagnóstico de NL.	Cualitativa nominal	HTA Migraña Dislipidemia Asma Hipotiroidismo Diabetes Enf. Coronaria Sjogren Osteoartritis Obesidad Hiperuricemia	

## 5.5. INSTRUMENTO DE CAPTURA DE DATOS

Se diseñó un instrumento para evaluar los parámetros de la OMS en cuanto a contaminación ambiental y su medición por percepción habitacional. El Instrumento contó de 14 preguntas (Q01 a Q14) donde se ajustaron las preguntas a un lenguaje que cualquier persona con conocimientos básicos de lectura pudiese responder. Las preguntas y estructura fueron las siguientes:

Tabla 3. Organización del Cuestionario

Tipo de Contaminación	Tipo de Contaminante	N° Q	Pregunta realizada
Contaminación atmosférica	Químicos volátiles	Q_01	Existen empresas de productos químicos o pesticidas a menos de diez (10) cuadras de su casa
Contaminación hídrica	Agua Potable	Q_02	El agua que consume es potabilizada
Contaminación por basura	Quema Basuras	Q_03	Por la cuadra donde usted vive y las circundantes todavía se realiza quemas de basura
Contaminación hídrica	Arroyos, Caños y afluentes sin canalizar	Q_04	Hay arroyos sin canalizar o aunque canalizados la cantidad de residuos en los mismos genera malos olores.
Contaminación por basura	Recolección	Q_05	La recolección de basuras es realizada por una empresa de servicios públicos con una frecuencia establecida
Contaminación electromagnética	Antenas de retrasmisión	Q_06	Existen antenas de recepción de celulares a menos de dos (2) cuadras de su casa
Contaminación atmosférica	Polución vehicular	Q_07	El flujo vehicular es alto frente de su casa o al menos a una calle de su vivienda.
Contaminación por basura	Vertederos a cielo abierto	Q_08	Hay sitios de disposición de basuras, lodazales no regulados cerca de su vivienda
Contaminación hídrica	Aguas Servidas	Q_09	Hay corriente de aguas negras o servidas al menos a una cuadra de su casa o por su calle
Contaminación atmosférica	Humos de Carbón	Q_10	Hay panaderías o asaderos al menos a tres cuadras de su casa
Contaminación por basura	Desechos sólidos	Q_11	Hay carpinterías, ebanisterías al menos a tres (3) cuadras de su casa
Contaminación atmosférica	Químicos en aerosol	Q_12	Hay estaciones de gasolina al menos a tres (3) cuadras de su casa

Tipo de Contaminación	Tipo de Contaminante	N° Q	Pregunta realizada
Contaminación electromagnética	Emisores de Rx	Q_13	Antes de ser diagnosticado con LES, se había realizado más de tres radiografías en un periodo menor a seis meses
Contaminación atmosférica	Cigarrillo	Q_14	Usted fuma o fumaba o vivía o vive con alguien que fume en su presencia

## 5.6. VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Para validarlo se utilizó el Coeficiente KR-20 (Kuder y Richardson 20), el cual busca la consistencia interna que se refiere a las correlaciones entre los ítems (relación empírica) y la homogeneidad referida en la relación lógica-conceptual de un conjunto de ítems que supuestamente expresan el mismo rasgo. Su fórmula es:

$$KR_{20} = \left( \frac{n}{n-1} \right) * \frac{\sigma_i^2 - \sum p_i q_i}{\sigma_i^2}$$

### Ecuación 1 Formula de KR20

Para realizar este procedimiento se tomaron 10 pacientes al azar y se registraron las respuestas en una matriz de relación creada en Excel ® (Anexo B). Reemplazando los valores obtenidos en la formula, se obtuvo lo siguiente:

$$KR_{20} = \left( \frac{14}{14-1} \right) * \frac{10,16-3,18}{10,16}$$

### Ecuación 2 Reemplazando valores en la Formula de KR20

Quedando nuestro instrumento con una validez empírica de 74%, lo cual indica que para efectos del trabajo se puede utilizar. Por definición el  $KR_{20}$  para los

instrumentos de más de tres niveles se desea que sea lo más próximo a uno, sin embargo, para este caso particular de acuerdo a Baker & Mudge (2012) la confianza estimada para los instrumento de medición y precepción puede estar entre el 60 y 80% y aun así ser fiable, y nuestro instrumento se encuentra dentro de ese umbral.

## **5.7. FASE DE ANÁLISIS DE INFORMACIÓN**

Para establecer realizar el presente estudio se utilizaron las medidas de tendencia central, tales como promedio, desviación estándar, rango inter-cuartílico y proporción. Así como la información se presentó en cuadros y gráficos. Para observar la significancia de los datos se realizó un chi2.

Para realizar los análisis estadísticos se realizarán con el paquete estadístico R-CRAN© que es un entorno de programación, análisis estadístico y generación de gráficos distribuido bajo licencia GNU.



## 6. RESULTADOS

En total en el periodo de estudio se identificaron 60 pacientes con NL, el 85 % de estos era de sexo femenino, con una mediana de edad de 34.5 años (RIC 26.5 – 45), el estrato más frecuente encontrado en los pacientes encuestados fue estratos bajos, con mayor frecuencia el estrato 2 con un 48,3%, seguido del estrato 1 con un 18,3%, para un total de 66,7% para estratos bajos; en una menor proporción los estratos medios (estrato 3 y 4) con un 33,3% del total de encuestados. La procedencia más frecuente de los pacientes fue urbana con un 88.3% de los pacientes. El antecedente de diagnóstico de LES tuvo una mediana de 5 años (RIC: 3-8), mientras que el diagnóstico de NL tuvo una mediana de 4 años (RIC: 2-6). (Ver tabla 4).

Las comorbilidades más frecuentes encontradas fue Hipertensión arterial en un 51.7%, Migraña en un 13.3%, Dislipidemia en un 11,7%, seguido en menor proporción en un 6,7%, Enfermedad coronaria, Diabetes Mellitus tipo 2, Hipotiroidismo y Asma, para cada una de ellas. Y un porcentaje mucho menor para comorbilidades como Obesidad, Hiperuricemia, Sjogren y Osteoartritis. El número de comorbilidades por paciente fue en su mayoría una comorbilidad en un 61,7% de los pacientes, y dos comorbilidades en un 28,3%, observando además que hubo un 8,3% de los pacientes sin una comorbilidad asociada (Ver figura 1).

Dentro de las exposiciones ambientales evaluadas en orden de frecuencia se encontró, la presencia de vertederos a cielo abierto en un 78,3%, seguido de arroyos sin canalización y antenas de celulares cerca en un 61,7%, cada uno. La exposición a humo de carbón se observó en el 58,3%, quema de basuras en el

barrio 55,0%, consumo de tabaco 50,0%, y disposición de aguas negras en un 43,3%, entre otras (Ver tabla 4).

Según el tipo de exposición fueron más frecuentemente encontrado la contaminación por basuras en el 100% de los casos, contaminación atmosférica en el 91,7%, contaminación electromagnética en el 71,7% y contaminación hídrica en el 70% de los pacientes.

Al comparar las exposiciones entre los estratos bajos (40 sujetos) y medio (20 sujetos), se encontró un comportamiento similar en todos los tipos de exposiciones, excepto en la exposición electromagnética, específicamente la presencia de antenas de celulares cerca de la vivienda, en donde se observó en una frecuencia 72,5% en estrato bajo, comparado con un 4% en el estrato medio,  $p=0,0146$ . El resto de exposiciones no mostraron ninguna diferencia entre los estratos (Ver tabla 5)

## 7. DISCUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica y potencialmente grave que afecta desproporcionadamente a mujeres jóvenes, afroamericanas e hispanas. La etiología del LES es desconocida, pero se han implicado múltiples factores de riesgo genéticos, epigenéticos y ambientales. La herencia de genes por sí sola no es suficiente para desarrollar LES, lo que sugiere la influencia de factores desencadenantes ambientales sobre la expresión de la enfermedad (41). Es por ello que monitorear los aspectos ambientales toma relevancia en este tipo de pacientes.

Un aspecto importante del LES en general, y más aún su complicación la NL es que el grupo poblacional de mayor impacto son personas en edad productiva, entre 16 – 45 años, en diferentes estudios se ha encontrado que la predisposición al desarrollo de LES y consecuentemente de una NL es considerable en este rango etario poblacional (56,57). En nuestro estudio el rango etario estuvo entre 26 y 45 años, coincidiendo con los rangos reportado en la literatura. El corrimiento del límite inferior, 26 años, es probable que se deba al sistema de salud Colombiano que impide que este tipo de pacientes sea diagnosticado prontamente (58).

Según los distintos estudios poblacionales tanto a nivel mundial, nacional e incluso regional, se ha encontrado que el LES afecta con mucha mayor frecuencia al sexo femenino, encontrándose en más del 80% del total de pacientes, y con ello mayor prevalencia de NL en el sexo femenino (5,59–64). En nuestro caso también fue así, se encontró una altísima prevalencia de la complicación en el género femenino. Hay varios estudios que indican que la susceptibilidad de género femenino, está asociada al Complejo Mayor de Histocompatibilidad y a los loci de HLA-DR2 como HLA-DR3, ambos loci establecidos como susceptibles al lupus y

sus complicaciones; ambos también mostraron evidencia de asociación con la nefritis lúpica, y al género femenino (65,66).

Sobre la base de estudios que han examinado los factores genéticos y socioeconómicos en pacientes con LES, algunos investigadores proponen que los factores genéticos son más importantes al inicio de la enfermedad, mientras que los factores socioeconómicos se vuelven más importantes a lo largo del tiempo. Por lo tanto, es probable que las diferencias en las manifestaciones y el curso de la enfermedad sean el resultado de una compleja interacción entre los genes y el medio ambiente, y a menudo es difícil determinar qué factores predominan. En muchos países, incluyendo el nuestro existe una brecha muy amplia entre riqueza y pobreza. El bajo nivel socioeconómico se ha asociado con varios resultados adversos en pacientes con LES, como la alta actividad de la enfermedad, mayor compromiso renal, aumento del daño acumulado, la discapacidad laboral e incluso la mortalidad (67,68). En un gran estudio de cohorte en Estados Unidos (estudio LUMINA) se evaluaron pacientes hispanos procedentes de Texas y Puerto Rico un gran porcentaje pobres, se encontró que tenían mayor compromiso renal y mortalidad (69). De hecho, en nuestro estudio la gran mayoría de pacientes fueron de estrato socioeconómico bajo, lo cual refleja el gran índice de pobreza de nuestra sociedad, la cual en última instancia puede influir en el componente ambiental y desarrollo de LES y NL.

En cuanto a las comorbilidades, en los estudios prospectivos como en los retrospectivos, se ha encontrado que alrededor del 50% de los pacientes tenían HTA asociada a la NL, así mismo el 49% dislipidemia (70). En el presente estudio los resultados también fueron muy similares para HTA, sin embargo, los valores de dislipidemia estuvieron por debajo de la media de los otros estudios (70,71).

La prevalencia de las co-morbilidades tipo Sjoren, Artritis y otras enfermedades autoinmunes no es tan alta, sin embargo en poblaciones específicas puede

aumentar, específicamente en los afroamericanos, hispanos y asiáticos (72,73). En el presente estudio la prevalencia de este tipo de enfermedades fue del 3%, estando entre lo esperado a nivel global.

En cuanto a las características de los factores ambientales que rodean al paciente con NL, en Colombia no se han publicado estudios relevantes en este aspecto (74). Los estudios que más se han aproximado a la descripción de las características ambientales, se encuentran enmarcados desde la psicología, trabajo social y atención en salud (56,75–78). Este trabajo es una aproximación cuantificable de los aspectos ambientales que rodean a este tipo de pacientes.

Los aspectos ambientales, se han establecido desde los determinantes sociales asociados a la patología a manera de componentes, entre ellas destacan condiciones socioeconómicas, culturales y ambientales generales, entre ellas las más relevantes como la proximidad a instalaciones industrializadas y tóxicas. Condiciones de vida y trabajo tales como agricultura y producción de alimentos; educación; ambiente de trabajo; desempleo; agua y sanitización; servicios de atención médica; alojamiento. Así como los factores de estilo de vida individuales como fumar; factores de riesgo sexual y demográfico como edad, sexo y factores constitucionales (79).

En nuestro estudio se encontró que ambientalmente, estos pacientes se encuentran en riesgo, si bien el objetivo no era determinar la asociación del medio ambiente y la enfermedad, los resultados encontrados, evidencia los factores de inequidad que se han evaluado a nivel mundial, como Vertederos a Cielo abierto, Arroyos sin canalización, Antenas de celulares cerca, Horno de carbón, Quema de basuras y proximidad al humo del Tabaco, factores de inequidad que se encuentran relacionados con la pobreza (80,81), de hecho se han identificado vínculos empíricos entre los factores ambientales y la mortalidad, factores ambientales que se encontraron aumentados en este estudio.

Actualmente, se cree que los factores ambientales en individuos genéticamente susceptibles, son determinantes para el comportamiento de la enfermedad. Los agentes ambientales y sustancias tóxicas, como el humo del cigarrillo, el alcohol, productos químicos relacionados con la ocupación y la profesión, la luz ultravioleta, las infecciones, las hormonas sexuales y ciertos medicamentos y vacunas, han sido implicados para inducir LES (45), elementos que encontramos elevados en nuestra muestra, lo que lleva a pensar que la capacidad de carga ambiental en estos sujetos fue superada por exposición.

La evidencia epidemiológica más fuerte existe para un mayor riesgo de LES asociado con la exposición a la polución, el tabaquismo. Los resultados de investigaciones emergentes sugieren posibles asociaciones de riesgo de LES con la exposición a solventes, pesticidas residenciales y agrícolas, metales pesados y contaminación del aire (10). Evidencia que también se reporta en este estudio, exposición a condiciones ambientales estresantes y que condicionan una respuesta no regulada del sistema inmune.

En nuestro estudio cuando se dividió por estratos y se comparó según el tipo de factor de riesgo ambiental, el único dato que dio una diferencia estadísticamente significativa fue la contaminación por campos electromagnéticos de alta frecuencia, específicamente la presencia de celulares cerca del domicilio, que aunque muy controvertido, según la OMS concluye que la evidencia actual no confirma la existencia de consecuencias para la salud por la exposición a campos electromagnéticos de bajo nivel (82). Sin embargo, son claros en recalcar que existen algunas lagunas en el conocimiento sobre los efectos biológicos y necesitan más investigación.

La explicación más plausible de la acción de los factores ambientales importantes que potencialmente interactúan mecánicamente con el sistema inmune y el genoma, que desencadenan la aparición de LES y consecuentemente una NL, sin duda será uno de los pasos plausibles para prevenir el inicio y para desacelerar el progreso de la enfermedad.

Si bien este estudio por su carácter descriptivo, no busca asociación, sirve de base o piloto para la realización de estudios de tipo analítico, en donde se pueda evidenciar asociación para enfermedades de tipo autoinmune, especialmente de nuestro interés (LES y NL), y además nos permitirá comprender el papel de las exposiciones ambientales en el desarrollo y/o exacerbación de estas enfermedades y puede ayudar a identificar factores de riesgo potencialmente modificables (10), para así lograr intervenir eficazmente.

## 8. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados encontrados, se puede concluir lo siguiente:

1. El género femenino fue el predominante en la muestra recolectada, esto concorde a lo reportado en otros estudios.
2. El tipo de contaminación de mayor frecuencia fue por basuras y luego atmosférica.
3. Se encontró contaminación por electromagnetismo principalmente en los estratos bajos.
4. En los niveles socioeconómicos más bajos, la ocurrencia de la contaminación fue mayor.
5. La co-morbilidad más alta fue la HTA, tal como se ha reportado a nivel mundial.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kiriakidou M, Cotton D, Taichman D, Williams S. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2013 Oct 1;159(7):ITC4.
2. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Aug 3;13(8):799–814.
3. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology.* 2017 Nov 1;56(11):1945–61.
4. Deng Y, Tsao BP. Updates in Lupus Genetics. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Nov 5;19(11):68.
5. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum.* 2013 Mar;65(3):753–63.
6. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 May 8;12(5):825–35.
7. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):849–57.
8. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):804–8.
9. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1251–62.
10. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Jun;31(3):306–20.

11. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):497–505.
12. Lazaro E, Richez C, Seneschal J. Lupus eritematoso sistémico. *EMC - Apar Locomot*. 2015 Feb;48(1):1–17.
13. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2011–121.
14. Galindo M, Molina RA, Álvarez JLP. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 2017 Feb 1;12(25):1429–39.
15. Sánchez-Schmidt JM, Pujol-Vallverdú RM. Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas en el lupus eritematoso. *Semin la Fund Española Reumatol*. 2006 Mar;7(1):12–26.
16. Goldman L, Andrew S. *Goldman-Cecil Medicina Interna*. 25th ed. Elsevier; 2017. 1769-1777 p.
17. D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007 Feb 17;369(9561):587–96.
18. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1878–88.
19. Cervera R, Khamashta M, Hughes G. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. Cervera R, Tincani A, editors. *Lupus*. 2009 Sep 11;18(10):869–74.
20. Dai C, Deng Y, Quinlan A, Gaskin F, Tsao BP, Fu SM. Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol*. 2014 Dec;31:87–96.
21. Teruel M, Alarcón-Riquelme ME. The genetic basis of systemic lupus erythematosus: What are the risk factors and what have we learned. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:161–75.
22. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *J Autoimmun*. 2014 Feb;48–49:10–3.

23. 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 Nov;25(11):1271–7.
24. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677–86.
25. O’Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010 Dec;24(6):841–55.
26. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu ASL. Brenner y Rector. *El riñón.* 10th ed. Elsevier; 2018. 1091-1160 p.
27. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DPM. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2963–9.
28. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: A critical review. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):174–94.
29. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med.* 2002 Jun 15;112(9):726–9.
30. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jun;64(6):797–808.
31. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, Seshan S V, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):241–50.
32. Hoover PJ, Costenbader KH. Insights into the epidemiology and management of lupus nephritis from the US rheumatologist’s perspective. *Kidney Int.* 2016;90(3):487–92.
33. Kochevar IE. Action spectrum and mechanisms of UV radiation-induced

injury in lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1985 Jul;85(1 Suppl):140s–143s.

34. Cho S, Shin MH, Kim YK, Seo J-E, Lee YM, Park C-H, et al. Effects of Infrared Radiation and Heat on Human Skin Aging in vivo. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2009 Aug;14(1):15–9.
35. Krause I, Shraga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A. Seasons of the year and activity of SLE and Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 1997;26(6):435–9.
36. Amit M, Molad Y, Kiss S, Wysenbeek AJ. Seasonal variations in manifestations and activity of systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1997 Apr;36(4):449–52.
37. Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case-control study in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* 2002 May;41(5):563–71.
38. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology.* 2010 Nov 1;49(11):2172–80.
39. Freemer MM, King TE, Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2006 May;65(5):581–4.
40. Wang F, Roberts SM, Butfiloski EJ, Morel L, Sobel ES. Acceleration of Autoimmunity by Organochlorine Pesticides: A Comparison of Splenic B-Cell Effects of Chlordecone and Estradiol in (NZBxNZW)F1 Mice. *Toxicol Sci.* 2007 Jun 4;99(1):141–52.
41. Kamen DL. Environmental Influences on Systemic Lupus Erythematosus Expression. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014 Aug;40(3):401–12.
42. Seaton A, Godden D, MacNee W, Donaldson K. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet.* 1995 Jan 21;345(8943):176–8.
43. Ritz SA. Air pollution as a potential contributor to the 'epidemic' of autoimmune disease. *Med Hypotheses.* 2010 Jan;74(1):110–7.

44. Gulati G, Brunner HI. Environmental triggers in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Apr;47(5):710–7.
45. Mak A, Tay SH. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2014 Sep;15(9):16043–56.
46. Miceli-Richard C. Epigenetics and lupus. *Joint Bone Spine*. 2015 Mar;82(2):90–3.
47. Liu A, La Cava A. Epigenetic dysregulation in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2014 Jun;47(4):215–9.
48. Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus*. 2014 May;23(6):568–76.
49. Weindel CG, Richey LJ, Bolland S, Mehta AJ, Kearney JF, Huber BT. B cell autophagy mediates TLR7-dependent autoimmunity and inflammation. *Autophagy*. 2015;11(7):1010–24.
50. Peng C, Ouyang Z, Wang M, Chen W, Li X, Crittenden JC. Assessing the combined risks of PAHs and metals in urban soils by urbanization indicators. *Environ Pollut*. 2013 Jul;178:426–32.
51. Chen L, Morris DL, Vyse TJ. Genetic advances in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):423–33.
52. Molokhia M, Mckeigue P. Systemic lupus erythematosus: genes versus environment in high risk populations. *Lupus*. 2006 Nov;15(11):827–32.
53. Li Y, Gorelik G, Strickland FM, Richardson BC. Oxidative stress, T cell DNA methylation, and lupus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014 Jun;66(6):1574–82.
54. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst A-M, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl\_1):i55–66.
55. Duffau T. G. Tamaño muestral en estudios biomédicos. *Rev Chil pediatría*. 1999 Jul;70(4):314–24.
56. Aroca Martínez G, López Eiroa P, Martínez Bayona Á, Domínguez Vargas A, González-Torres HJ, Angel Depine S. Quality of life as a determinant factor treatment response in Lupus Nephritis. *Rev Latinoam Hipertens*. 2017;12(5).

57. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006 May 2;15(5):308–18.
58. Naranjo LAG, Duque GMV, Uribe OU, Gómez LAR. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Rev Colomb Reumatol*. 2006;13(4):307–33.
59. En-Nasri S, Fouad Z, Fadili W, Hassani S, Said A, Essaadouni L, et al. [Lupus nephritis: frequency, histological forms and predictors of renal disease]. *Tunis Med*. 2014 Oct;92(10):626–30.
60. Shim J-S, Sung Y-K, Joo Y Bin, Lee H-S, Bae S-C. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol Int*. 2014 Jul 10;34(7):909–17.
61. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1082–9.
62. Furst D, Clarke A, Fernandes A, Bancroft T, Greth W, Iorga S. Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population. *Lupus*. 2013 Jan 5;22(1):99–105.
63. Aroca Martínez GJ. Propuesta de un modelo de gestión de salud de la nefritis lúpica basado en la problemática clínica y su impacto socio-sanitario en la región caribe colombiana. Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2017.
64. Arroyo C AR, García R, Aroca G, Cadena A, Acosta J. Correlación clínica e inmunohistopatológica de la nefropatía lúpica en un centro de referencia del Caribe colombiano durante los años 2012 a 2013. *Rev Colomb Nefrol*. 2014 Jul 1;1(2):57–64.
65. Chung SA, Brown EE, Williams AH, Ramos PS, Berthier CC, Bhangale T, et al. Lupus Nephritis Susceptibility Loci in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Dec;25(12):2859–70.
66. Lu LY, Ding WZ, Fici D, Deulofeut R, Cheng HH, Cheu CC, et al. Molecular analysis of major histocompatibility complex allelic associations with

- systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Arthritis Rheum.* 1997 Jun;40(6):1138–45.
67. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Oct 25;12(10):605–20.
  68. González L, Toloza S, McGwin G, Alarcón G. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus.* 2013 Oct 4;22(12):1214–24.
  69. Alarcón GS, Bastian HM, Beasley TM, Roseman JM, Tan FK, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic cohort (LUMINA): contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus.* 2006 Jan 2;15(1):26–31.
  70. Drakoulogkona O, Barbulescu AL, Rica I, Musetescu AE, Ciurea PL. The outcome of patients with lupus nephritis and the impact of cardiovascular risk factors. *Curr Heal Sci J.* 2011 Apr;37(2):70–4.
  71. Tselios K, Koumaras C, Gladman DD, Urowitz MB. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Apr;45(5):604–10.
  72. Palcoux JB, Janin-Mercier A, Campagne D, Fonck Y, Betail G. Sjögren syndrome and lupus erythematosus nephritis. *Arch Dis Child.* 1984 Feb;59(2):175–7.
  73. Lee YH, Bae S-C. Association between the functional ITGAM rs1143679 G/A polymorphism and systemic lupus erythematosus/lupus nephritis or rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2015 May;35(5):815–23.
  74. Aroca G, Iglesias A, Garcia R, Beltran N, Quintana G. implementacion de un modelo de salud renal en red para la deteccion temprana y atencion de nefritis lupica (NL) en la region caribe colombiana. implementacion un Model salud Ren en red para la deteccion temprana y Aten nefritis lupica en la Reg caribe Colomb Colomb Rev Colomb Reumatol ISSN 0121-8123, 2009 vol16 fasc 2 págs 205 - 205. 2005;16(2):205.

75. Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Zalewska-Janowska A, Miniszewska J, Robak E. Quality of life and socioeconomic factors in Polish patients with systemic lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008 Nov;22(10):1218–26.
76. Danao LL, Padilla G V, Johnson DA. An English and Spanish quality of life measure for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Apr;45(2):167–73.
77. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, Mak R, Schwartz G, et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;1(5):1006–15.
78. Gladys Gaviria-García, Gustavo Aroca-Martínez, Gloria Lastre-Amell CS-L. Interdisciplinary care for adequate adherence to treatment in patients with lupus nephritis. *Rev Duazary*. 2016;13(1):10.
79. Williams EM, Ortiz K, Browne T. Social Determinants of Health, the Chronic Care Model, and Systemic Lupus Erythematosus. *Int J chronic Dis*. 2014;2014:361792.
80. Yelin E, Yazdany J, Trupin L. Relationship Between Poverty and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr;
81. Kim D. The associations between US state and local social spending, income inequality, and individual all-cause and cause-specific mortality: The National Longitudinal Mortality Study. *Prev Med (Baltim)*. 2016 Mar;84:62–8.
82. What are electromagnetic fields? [Internet]. WHO. World Health Organization; 2016 [cited 2018 Jun 27]. Available from: <http://www.who.int/peh-emf/about/WhatIsEMF/en/index1.html>



## TABLAS

**Tabla 4. Características generales, clínicas y de la exposición en los pacientes con nefritis lúpica**

Sexo	N	%
F	51	85.00
M	9	15.00
Edad Me (RIC)	34.5 (26.5 – 45)	
Estrato		
1	11	18.3
2	29	48.3
3	16	26.7
4	4	6.7
Sub Estrato		
Bajo	40	66.7
Medio	20	33.3
Procedencia		
Rural	7	11.7
Urbana	53	88.3
Años con LES Me (RIC)	5 (3 - 8)	
Años con NL ME (RIC)	4 (2 - 6)	
No. de comorbilidades		
0	5	8,3
1	37	61,7
2	17	28,3
3	1	1,7
Exposición		
Vertederos a Cielo abierto	47	78.3
Arroyos sin canalización	37	61.7
Antenas celulares cerca	37	61.7
Horno de carbón	35	58.3
Quema de basuras	33	55.0
Tabaco	30	50.0
Disposición de aguas negras	26	43.3
Flujo vehicular	25	41.7
Industrias químicos	18	30,0
Radiografías	14	23.3
No recolección formal de basuras	10	16.7
Gasolineras (químicos en aerosol)	10	16.7
Residuos sólidos	8	13.3
No Agua potable	2	3.3

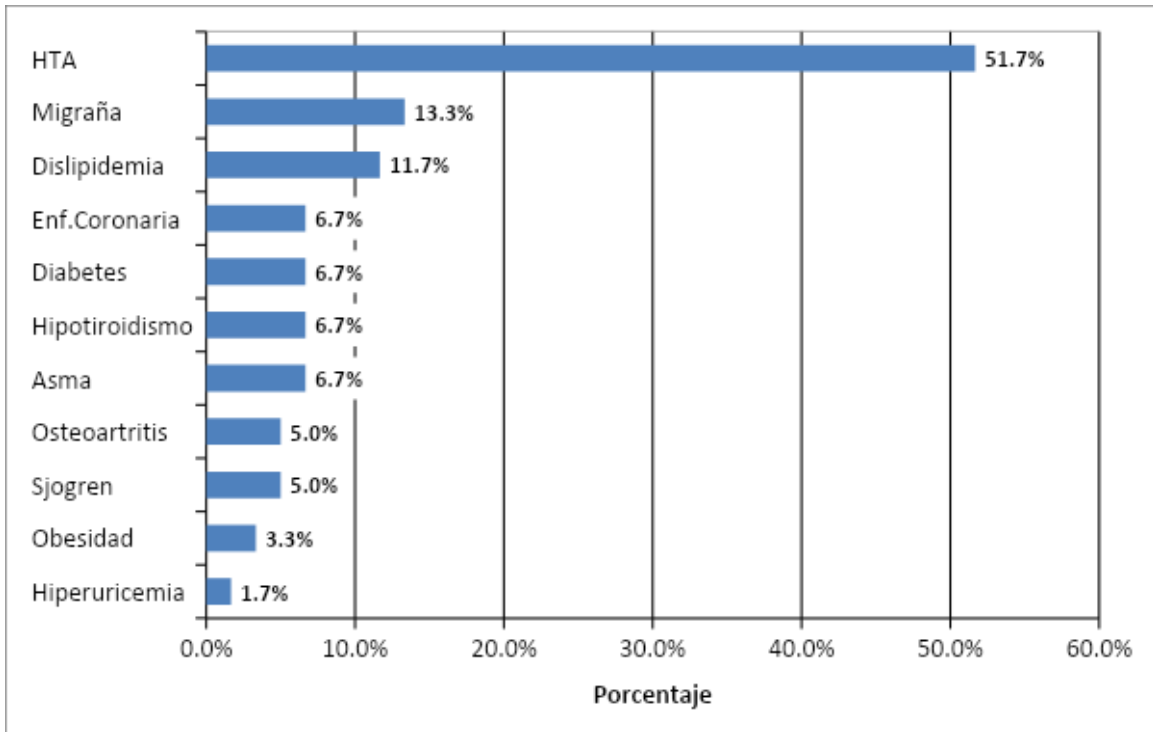


**Tabla 5. Comparación de la exposición entre los estrato bajo y medio**

	Bajo N=40	Medio N=20	Valor p
Contaminación por basuras	40 (100,0)	20 (100,0)	--
Vertederos a Cielo abierto	32 (80,0)	15 (75,0)	0,6576
Quema de basuras	22 (55,0)	11 (55,0)	0,9999
No recolección formal de basuras	6 (15,0)	4 (20,0)	0,7180
Residuos sólidos	6 (15,0)	2 (10,0)	0,7068
Contaminación atmosférica	37 (92,5)	18 (90,0)	0,9998
Horno de carbón	24 (60,0)	11 (55,0)	0,7111
Tabaco	19 (47,5)	11 (55,0)	0,5838
Flujo vehicular	15 (37,5)	10 (50,0)	0,3545
Industrias químicas	10 (25,0)	8 (40,0)	0,2319
Gasolineras (químicos en aerosol)	6 (15,0)	4 (20,0)	0,7180
Exposición electromagnética	30 (75,0)	13 (65,0)	0,4177
Antenas celulares cerca	29 (72,5)	8 (4,0)	0,0146
Radiografías	8 (20,0)	6 (30,0)	0,3879
Contaminación hídrica	27 (67,5)	15 (75,0)	0,5500
Arroyos sin canalización	23 (57,5)	14 (70,0)	0,3478
Disposición de aguas negras	14 (35,0)	12 (60,0)	0,0654
No Agua potable	1 (2,5)	1 (5,0)	0,9897

## FIGURAS

**Figura 1. Principales comorbilidades de los pacientes con nefritis lúpica**



## ANEXOS

### Anexo A. Formato de recolección de datos

Cuestionario para Factores Ambientales ligados a la NL

1. Sexo.  
Hombre       Mujer
  
2. Estrato socio-económico.  
1 – 2       3 – 4       5 – 6
  
3. Procedencia.  
Rural       Urbana       Desplazado
  
4. Hace cuánto le diagnosticaron LES.  
\_\_\_\_\_
  
5. Hace cuánto le diagnosticaron NL.  
\_\_\_\_\_
  
6. Existen empresas de productos químicos o pesticidas a menos de diez (10) cuadras de su casa.  
SI       NO
  
7. El agua que consume es potabilizada (es decir: no proviene de acueducto) en casa.  
SI       NO
  
8. Por la cuadra donde usted vive y las circundantes todavía se realiza quemas de basura.  
SI       NO
  
9. Hay arroyos sin canalizar o aunque canalizados la cantidad de residuos en los mismos genera malos olores.  
SI       NO
  
10. La recolección de basuras es realizada por una empresa de servicios públicos con una frecuencia establecida.  
SI       NO
  
11. Existen antenas de recepción de celulares a menos de dos (2) cuadras de su casa.  
SI       NO
  
12. El flujo vehicular es alto frente de su casa o al menos a una calle de su vivienda.  
SI       NO
  
13. ¿Hay sitios de disposición de basuras, lodazales no regulados cerca de su vivienda?  
SI       NO

14. ¿Hay corriente de aguas negras o servidas al menos a una cuadra de su casa o por su calle?  
SI  NO
15. ¿Hay panaderías o asaderos al menos a tres cuabras de su casa?  
SI  NO
16. Hay carpinterías, ebanisterías al menos a tres (3) cuabras de su casa.  
SI  NO
17. Hay estaciones de gasolina al menos a tres (3) cuabras de su casa.  
SI  NO
18. Antes de ser diagnosticado con LES, se había realizado más de tres radiografías en un periodo menor a seis meses.  
SI  NO
19. Existen empresas de productos químicos o pesticidas a menos de diez (10) cuabras de su casa.  
SI  NO
20. ¿Usted fuma o fumaba o vivía o vive con alguien que fume en su presencia?  
SI  NO



## Anexo B. Validación del instrumento

### Validación del Instrumento

Sujeto	Q_01	Q_02	Q_03	Q_04	Q_05	Q_06	Q_07	Q_08	Q_09	Q_10	Q_11	Q_12	Q_13	Q_14	Total
Suj_01	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	4
Suj_02	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	12
Suj_03	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3
Suj_04	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3
Suj_05	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	11
Suj_06	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5
Suj_07	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3
Suj_08	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	4
Suj_09	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	5
Suj_10	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	8
P	0,40	0,60	0,40	0,40	0,60	0,50	0,40	0,40	0,40	0,50	0,30	0,10	0,30	0,50	5,80
Q	0,60	0,40	0,60	0,60	0,40	0,50	0,60	0,60	0,60	0,50	0,70	0,90	0,70	0,50	
P*Q	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,25	0,24	0,24	0,24	0,25	0,21	0,09	0,21	0,25	3,18
Var	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	0,25	0,24	0,24	0,24	0,25	0,21	0,09	0,21	0,25	10,16

Sum. P*Q	3,18
Var. Total=	10,16
Nº de Preg.=	14

kr-20	0,74
Coef. Fiabilidad	74%



