

LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO

Dr. EDUARDO LUNA YEPES, y Dr. RAUL MURIEL GRANIZO

*Servicio de Medicina Interna General, Hospital Carlos Andrade Marín,
Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social.*

RESUMEN

Se analizan las características clínicas, biológicas y epidemiológicas de 20 casos de lupus eritematoso diseminado (LED) diagnosticados y tratados, durante los últimos 11 años (1975 - 1986). La definición de los casos estuvo basada en los criterios publicados por la Asociación Americana de Reumatismo en 1982. Solo los pacientes que demostraron cumplir con cuatro o más de los criterios al momento del diagnóstico definitivo fueron analizados en este trabajo. Hemos prescindido de casos de lupus eritematoso inducido por drogas y aquellos diagnosticados de lupus eritematoso discoide sin compromiso sistémico. Existió un predominio de mujeres (95 por ciento) sobre varones. El 90 por ciento de casos representan a las razas blanca y mestiza. De enero de 1985 hasta noviembre de 1986, se diagnosticaron 13 casos de LED. En éstos la incidencia de LED, según el área de residencia, fue de 1.32 por ciento para los pacientes de la sierra y 1.31 por ciento para los pacientes de la costa, lo cual no sugeriría riesgo diferencial. La edad media en el momento de efectuarse el diagnóstico fue de 29.4 años (límite 16 a 44 años). Los síntomas generales que se presentaron en el 100 por ciento de los casos, fueron fiebre y malestar general. De acuerdo a los criterios de la ARA la artritis ocupa el primer lugar en nuestro estudio 100 por ciento, seguida del eritema malar y de trastornos hematológicos (95 por ciento). Las manifestaciones cutáneas y las úlceras orales se han presentado con más frecuencia que en otras series. De 8 biopsias renales realizadas, 5 pacientes mostraron glomerulonefritis lúpica membranoproliferativa. La totalidad de los pacientes recibió corticoides como terapia inicial y el 30 por ciento terapia combinada con citostáticos. En dos casos se efectuó hemodiálisis y en un caso plasmaféresis. Dos pacientes fallecieron por tuberculosis miliar y renal concomitantes a complicaciones cardíacas propias del LED. Actualmente el 90 por ciento de pacientes sobre vive y una paciente cumple 11 años de vida a partir del diagnóstico. La evolución de nuestros casos ha sido, en general, buena y su pronóstico al parecer tampoco es malo. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 13: 76, 1988).

Biett, Hebra, Cazenave, Kaposi, Hargrave y Friou, entre otros, han contribuido en forma significativa a la descripción y reconocimiento clínico de la enfermedad (1, 2).

El LED es una enfermedad inflamatoria multisistémica, heterogénea y actualmente se la

considera el prototipo de la enfermedad humana mediada por depósitos de complejos inmunitarios (3, 4, 5, 6, 7). Se le denomina también lupus eritematoso sistémico (LES).

Aunque existen innumerables trabajos sobre las manifestaciones del LED, en el Ecuador

no se ha estudiado este tipo de patología, exceptuando unos trabajos realizados por médicos ecuatorianos quienes utilizaron como diagnóstico de base de la enfermedad el fenómeno de la célula LE descrito por Hargraves en 1948 (8, 36, 37, 38).

La presencia y severidad de las manifestaciones clínicas que parecen estar moduladas por factores genéticos, hormonales, raciales, y ambientales, pueden variar de unos lugares a otros (3, 5, 9, 15).

La frecuencia de las distintas manifestaciones en el LE es variable de una a otra casuística (10, 11, 12, 13, 14) por lo que presentamos nuestra experiencia basada en el análisis de 20 casos de LES, diagnosticados y tratados en el Servicio de Medicina Interna General del Hospital Carlos Andrade Marín durante un período de 11 años (1975-1986). Uno de nosotros (E.L.Y.) presentó previamente un análisis de treinta casos observados en 31 años (1955-1986) que incluye a más de los 20 ahora estudiados, nueve de su consulta privada y uno de los hospitales del Ministerio de Salud Pública (16).

MATERIALES Y METODOS

Se analizan 20 casos de LED diagnosticados y tratados en el Servicio de Medicina Interna General en el Hospital Carlos Andrade Marín del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, durante los últimos 11 años desde el 10. de noviembre de 1975 al 30 de noviembre de 1986.

Hemos conocido y seguido el proceso de la enfermedad en todos y cada uno de los pacientes. Además elaboramos un protocolo de investigación y hemos revisado todos los expedientes clínicos de los pacientes que egresaron con el diagnóstico de LED.

La definición de los casos estuvo basada en los criterios publicados por la ARA en 1982 para la clasificación del LED (17).

Sólo los pacientes que demostraron cumplir con cuatro, o más de los cuatro criterios mencionados al momento del diagnóstico defi-

nitivo, fueron analizados en este estudio.

Hemos prescindido de los casos de lupus inducido por drogas y de aquellos diagnosticados como lupus discoide sin compromiso sistémico (18, 19).

El material biopsico renal fue examinado por el Dr. Nicolás Vivar, patólogo del Hospital Carlos Andrade Marín, con microscopía óptica, electrónica y técnicas de inmunofluorescencia (3, 30, 31).

Se destacan en este trabajo las características clínicas, biológicas y epidemiológicas de los pacientes estudiados.

RESULTADOS

El diagnóstico definitivo de LED se realizó en 20 pacientes desde el 10. de noviembre de 1975 hasta el 30 de noviembre de 1986. En 9 años se diagnosticó el 35 por ciento (siete) y en los últimos 2 años el 65 por ciento (trece).

El término medio de casos por año ha sido de 1.8 en los 11 años y 6.5 en los dos últimos años.

La distribución según el sexo correspondió a 19 mujeres (95 por ciento) y 1 varón (5 por ciento).

La edad media al inicio de la enfermedad fue de 26.2 años y la edad media en el momento de efectuarse el diagnóstico fue de 29,4 años (límites 16-44 años) con un pico en la tercera década (Fig. 1).

El tiempo medio transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y signos clínicos y el diagnóstico definitivo ha sido de 2.8 años.

Dieciocho pacientes (90 por ciento) pertenecen a las razas blanca y mestiza y dos pacientes (10 por ciento) a las razas india y negra (Tabla 1).

La incidencia de LED según la categoría ocupacional es mayor en el grupo de las empleadas domésticas (4.7 x 100 egresos del Servicio

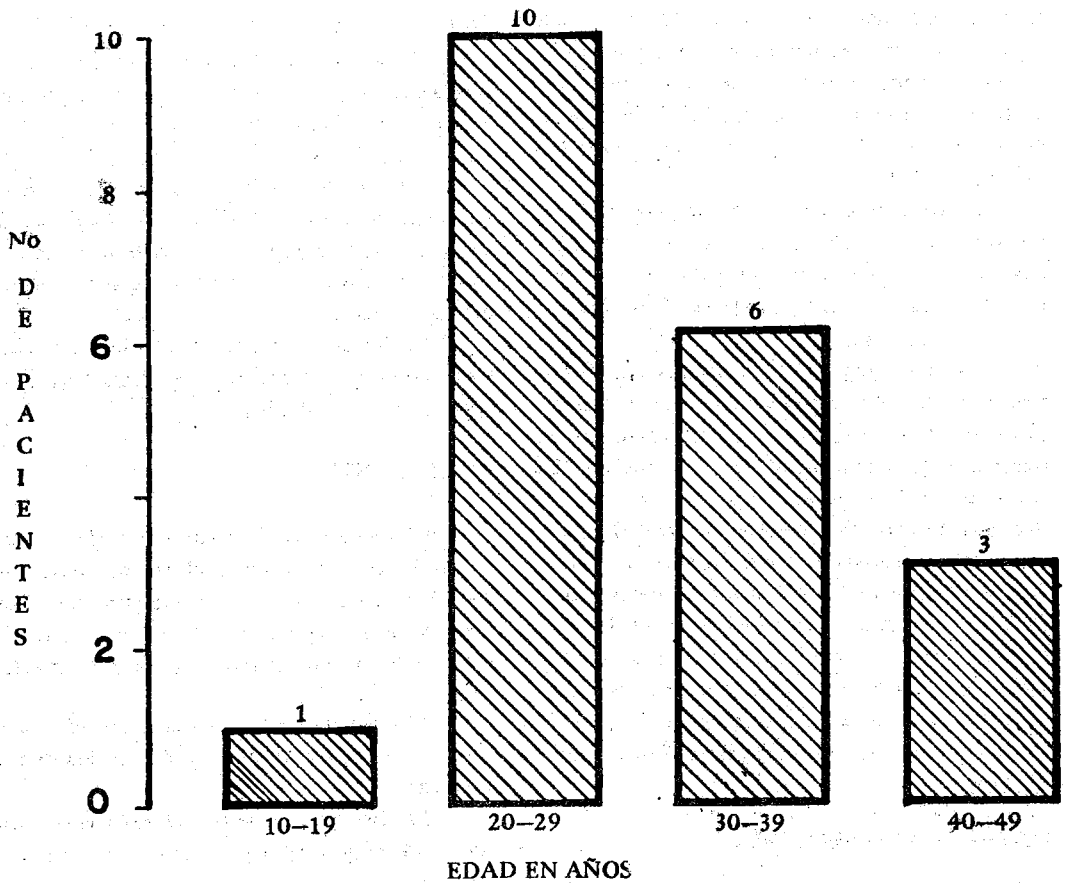


Fig. 1.— LED Análisis de 20 casos H. CAM.
Distribución por grupos de edad

Tabla 1.— LED. Distribución Etnica

RAZAS	No. de Casos	Porcentaje Pacientes
Blanca	9	45
Mestiza	9	45
Negra	1	5
India	1	5
TOTAL	20	100 0/0

Tabla 2.— *Incidencia de LED según ocupación*

Categoría Ocupacional	No. de Egresos Hosp. (86-86)	Casos LED	Tasa por 100 egresos
Servicios	84	4	4.7
Profesores	74	2	2.7
Secretarias	80	2	2.5
Obreras	133	3	2.2
Otras Profesionales	612	2	0.3
TOTAL	983	13	Tasa Global 1.3

Tabla 3.— *LED. Incidencia según residencia*

Area Regional	No. Egresos 85-86	Casos LED	Tasa por 100 egresos
Sierra	907	12	1.32
Costa	76	1	1.31
TOTAL	983	13	Total Global 1.32

de Medicina Interna en 1985 hasta noviembre de 1986). (Tabla 2).

La tasa global de incidencia de LED en los últimos dos años es de 1.32. La incidencia de lúpicos según el área de residencia es de 1.32 por ciento para los de la sierra y 1.31 por ciento para los pacientes de la costa. (Tabla 3).

El porcentaje de las manifestaciones patológicas halladas en nuestros pacientes según los criterios de la ARA en 1982 se compara en la Fig. 2. La media de criterios por paciente fue de 7.5/11.

Manifestaciones clínicas previas al diagnóstico: 15 casos (75 por ciento) presentaron fatigabilidad, 13 casos (65 por ciento) artralgias y 4 casos (20 por ciento) presentaron cada una de las siguientes manifestaciones habitualmente poco frecuentes; a) fenómeno de Raynaud, b) púrpura, c) convulsiones, d) pancreatitis.

(Tabla 4).

Los principales síntomas generales encontrados en el transcurso de la enfermedad y que están presentes en el 100 por ciento de los casos son fiebre y malestar general (Fig. 3).

La tabla 5 expresa la incidencia de los diversos síntomas y signos hallados también en el transcurso de la enfermedad. La afección se objetivó en 20 pacientes (100 por ciento). Se observó la aparición de eritema facial en alas de mariposa en 19 casos (95 por ciento) y en 17 casos (85 por ciento) fotosensibilidad. Otras manifestaciones patológicas encontradas fueron: en 12 casos (60 por ciento) patología renal; en 11 casos (55 por ciento) manifestaciones neurológicas; en 10 casos (50 por ciento) úlceras orales y en 2 casos (10 por ciento) lupus discoide asociado a patología sistémica.

En la tabla 6 se detallan las alteraciones

LED % DE PACIENTES

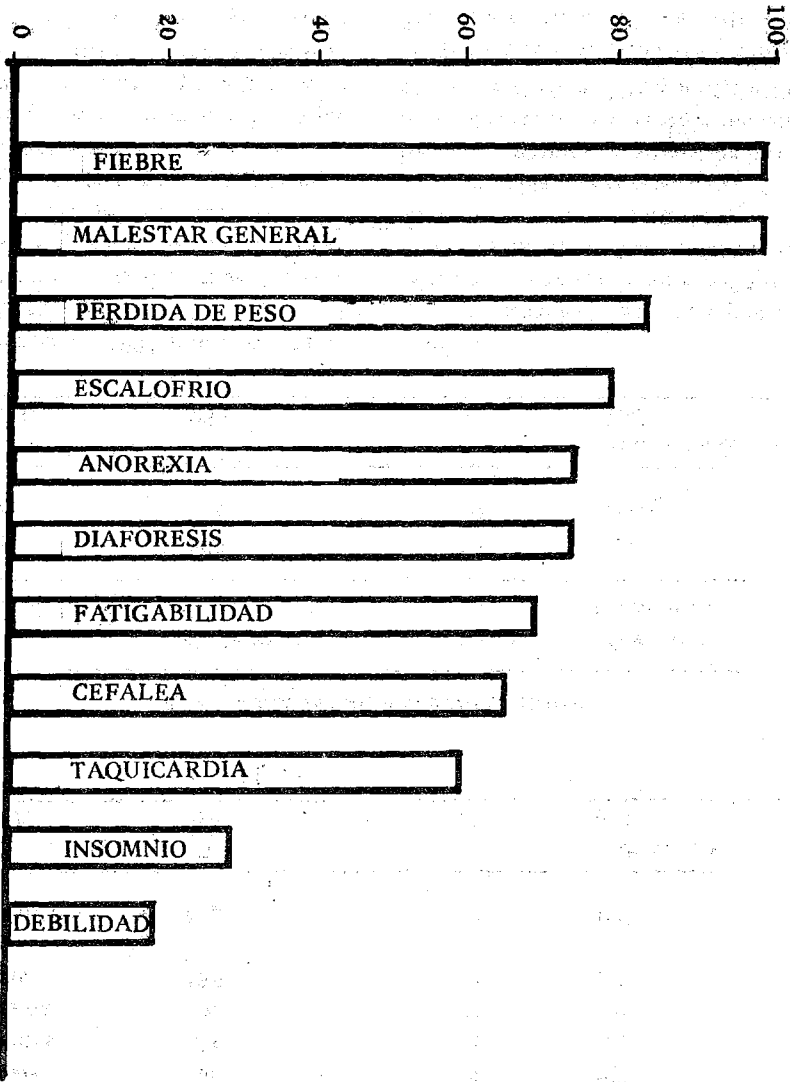


Figura 2. - LED. Manifestaciones clínicas.

Tabla 4.— *Manifestaciones clínicas previas al diagnóstico (meses o años)*

Signos Síntomas	No. de Casos	Porcentaje Pacientes
Fatigabilidad	15	75
Artralgias	13	65
Pérdida de peso	12	60
Cefalea	12	60
Diaforesis	11	55
Malestar general	9	45
Debilidad	7	35
Anorexia	7	35
Fiebre	5	25
Eritema	5	25
Mialgias	4	20
Insomnio	2	10
Escalofrío	1	5
F. Raynaud	1	5
Púrpura	1	5
Pancreatitis	1	5
Convulsiones	1	5

Tabla 5.— *Síntomas y signos clínicos hallados en el transcurso de la enfermedad*

Síntomas Signos	No. de casos	Porcentaje de Pacientes
Artralgias	20	100
Eritema Facial	19	95
Fotosensibilidad	17	85
Flogosis articular	16	80
Alopecia frontal	13	65
Linfadenopatía	11	55
Ansiedad	11	55
Eritema Periungueal	10	50
Ulceras orales	10	50
Conjuntivitis	10	50
Hipertensión Arterial	9	45

(sigue ...)

Tabla 5.— (Continuación)

Síntomas Signos	No. de casos	Porcentaje de Pacientes
Eritema Palmar	7	35
F. Raynaud	7	35
Edema en extremidades I.	7	35
Depresión reactiva	7	35
Derrame Pleural	6	30
Pericarditis	6	30
Convulsiones	6	30
Vasculitis en pulpejos	5	25
Púrpura	5	25
Psicosis	5	25
Soplos cardíacos	4	20
Hepatomegalia	3	15
Oliguria	3	15
Lupus discoide	2	10
Xerostomia		
xeroftalmia	2	10
Insuficiencia cardíaca	2	10
Sinovitis	2	10
Hemorragias o exudados retinianos	2	10
Neumonitis	2	10
Amenorrea	2	10
Ascitis	2	10
Acrocianosis distal manos	2	10
Eritema plantar	1	5
Esplenomegalia	1	5
Accidente cerebro vascular	1	5

analíticas más significativas.

De 8 biopsias renales, 5 (62.5 por ciento), presentaron glomerulonefritis lúpica membranoproliferativa, 1 (12.5 por ciento) fibrosis intersticial y 2 muestras (25 por ciento), fueron a partir del diagnóstico.

El 10 por ciento de pacientes (dos casos) falleció; uno al año y otro a los dos años a partir del diagnóstico. Recibió tratamiento con corticoides como terapia inicial el 100 por ciento de pacientes. El 25 por ciento (cinco) recibió terapia combinada con ciclofosfamida; 5 por ciento (uno) azatioprina y el 60 por ciento (doce) cloroquina.

En cuatro casos (20 por ciento), hubo necesidad de administrar anticoagulantes; en dos (10 por ciento) se realizó hemodiálisis y en uno (5 por ciento) plasmaféresis.

DISCUSION.

De 20 casos diagnosticados de LED del

10. de noviembre de 1975 al 30 de noviembre de 1986, 7 casos (35 por ciento), fueron diagnosticados en el período comprendido entre 1975 a 1984 (nueve años) 7 casos (35 por ciento) diagnosticados en 1985 y 6 casos (30 por ciento) del 10. de enero de 1986 hasta el 30 de noviembre de 1986, observándose que en los últimos dos años se diagnosticó el 65 por ciento de pacientes (13 casos). Esto refleja la existencia de un mayor conocimiento de la enfermedad de parte de los médicos, pues cada vez se ha ido presumiendo más e identificando mejor su presencia, aún en casos de sintomatología parca; han mejorado tanto la actitud como el enfoque diagnósticos. La mejor organización del Servicio de Medicina Interna General y las facilidades dadas por los laboratorios inmunológicos e histopatológicos han contribuido también, sin duda alguna, a la más ágil detección y comprobación de los trece últimos casos (65 por ciento).

El LED es una enfermedad con marcada

Tabla 6.— *Alteraciones analíticas*

Datos biológicos	Porcentaje de paciente.
VSG acelerada	100
ANA positivo	90
ds DNA positivo	80
Lintopenia menos de 1500/m ³	80
Hb menor de 11 g/dl	60
Proteinuria mayor a 0.5 g/24h	60
Anemia hemolítica	55
TP prolongado	55
Cilindruria	45
C 4 bajo	45
Leucopenia menos de 4000/m ³	40
Hipergamaglobulinemia	35
C 3 bajo	35
T. Coombs D Positivo	30
TTPA Prolongado	20
Células L.E.	20
Serología Luética Falsa Positiva	20
Trombocitopenia menos de 100.000 m ³	10

incidencia en el sexo femenino; en nuestra casuística el 95 por ciento (19 casos), fue de mujeres y de ellas 50 por ciento (10 casos) se presentó en la tercera década de vida (Fig. 1). Al parecer, tal fenómeno coincide con la más alta concentración de estrógenos presente durante el lapso de su vida reproductiva (11, 20, 21, 22).

Los individuos de raza negra parecían afectarse con más frecuencia según varios estudios (6, 23).

En nuestra investigación las razas blanca y mestiza coincidieron en su porcentaje (45 por ciento cada una) igualmente las razas negra e india 5 por ciento cada una de ellas. En un país mestizo como el nuestro, muchas veces es difícil determinar la raza a la que pertenece una persona solamente por sus características somáticas o culturales. La baja representación de supuestos indios puros o negros puros, se debe al tipo de población afiliada al IESS que se beneficia de las prestaciones médicas y a que, en términos generales, los individuos de raza negra se agrupan en áreas geográficas determinadas, tanto de la costa (Esmeraldas) como de la sierra, (en ciertos valles cálidos interandinos), observándose una creciente tendencia al mestizaje con las otras etnias que pueblan el país. Constituyen una minoría, por lo que la población de afiliados de raza negra que se atiende en el Hospital Carlos Andrade Marín es baja. Sería importante realizar una encuesta epidemiológica mediante indicadores inmunológicos en las áreas de densa población negra, como Esmeraldas y el Chota para establecer índices de incidencia y prevalencia de la enfermedad entre mujeres de raza negra que, según los estudios Siegel y Fessel en Norteamérica, presentan una elevada prevalencia de LED. De enero de 1985 hasta noviembre de 1986 se registraron 983 egresos del Servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Andrade Marín y del total de egresos 13 casos fueron diagnosticados de LED.

La incidencia de LED en estos dos años es más alta en las empleadas domésticas (4.7 por ciento) que en las obreras (2.2 por ciento).

Tasa más alta que se explica probablemente porque las servicias están más expuestas a los rayos solares, por sus labores de lavandería.

La incidencia menor en los grupos de profesores y secretarias (2.7 y 2.5 por ciento respectivamente), supuestamente se explicaría por su menor exposición a los rayos solares.

Al revisar particularmente algunos casos, refirieron exposiciones continuas y prolongadas a la luz solar que, inclusive en ocasiones, fue la causa de reactivación de su enfermedad.

La incidencia de LED según el área de residencia resulta de controversia. Nosotros encontramos tasas similares en los pacientes residentes tanto en la costa como en la sierra ecuatoriana, por lo que no sugeriría riesgo diferencial regional. Se sospechaba que la exposición a la luz solar menos filtrada, de la alturas, podría permitir una mayor acción actínica de los rayos ultravioletas.

Hemos creído importante destacar aquellas manifestaciones clínicas que precedieron, a veces en años o meses, al diagnóstico de LED y que retrospectivamente son atribuibles a la presencia de la enfermedad todavía no presumida. La más común fue la fatigabilidad, 75 por ciento (15 casos), que frecuentemente acompañó al paciente durante largos períodos y que, en ocasiones, fue mal tolerada; la fiebre se presentó, en muchos casos, al inicio de la enfermedad, pero, en la totalidad de los mismos, durante el transcurso del LED. La fiebre ha sido, por lo general moderada, aunque algunas veces fue muy elevada y se acompañó de malestar general, pérdida de peso, anorexia, escalofrío, planteando diversos problemas diagnósticos (11, 12, 14, 24).

La forma de presentación clínica más común de la enfermedad, en nuestros pacientes, ha sido la de un síndrome febril, acompañado de manifestaciones cutáneas y articulares.

La afección articular se presentó habitualmente como artralgia leve y en ciertos casos, en forma intensa e incapacitante: dolor, flogosis. La artritis (no erosiva ni deformante) fue el dato estadístico más común en nuestros pacientes, ocupando el primer lugar en

nuestro estudio, concordante con los criterios de la ARA 82 y similar a los informes de Grigor, Dubois, Michet, Morillas y Howard, aunque en nuestra serie su presencia es más elevada.

Las manifestaciones cutáneas se comprobaron en un 95 por ciento (19 casos) y la lesión de piel específica aguda, generalmente se presentó en forma de eritema en alas de mariposa (25). Se encontró que un 85 por ciento de casos presentaba fotosensibilidad. Es digno de anotarse que estas manifestaciones sobrepasan en porcentajes a las encontradas en otras series (11, 14, 26, 39).

Lo anteriormente expresado sugiere, sin asegurarlo, que la situación posiblemente es explicable por la mayor radiación de rayos ultravioletas provenientes de la luz solar a la que están más expuestos los habitantes del Ecuador, tanto de la sierra como en la costa.

Las lesiones en mucosa (úlceras orales) presentes en nuestros pacientes en el 50 por ciento (10 casos) son también más frecuentes que las descritas en otras casuísticas, en las que, sorprendentemente se presentan porcentajes bajos (13, 14, 26).

Excluidas las manifestaciones secundarias a trastornos metabólicos, hipertensión arterial no controlada o tratamiento con esteroides, en nuestra investigación aparecieron manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas con algunas de las cuales se inició la enfermedad; así una paciente debutó con crisis convulsivas generalizadas y otra, en el transcurso de la enfermedad, presentó accidente cerebrovascular agudo. En general las manifestaciones neuropsiquiátricas que predominaron en nuestra casuística fueron las crisis convulsivas generalizadas 30 por ciento (seis casos), psicosis 25 por ciento (cinco casos), ansiedad 55 por ciento (11 casos) y depresión reactiva 35 por ciento (seis casos) (27, 28).

Nosotros observamos un 60 por ciento (12 casos) de patología renal, porcentaje análogo a de otras series (10, 11, 14, 29) y superior en relación a las series de Grigor y Michet.

Según la clasificación de la OMS y criterios de Austin, para establecer el daño renal,

se diagnosticaron en nuestras pacientes 5 glomerulonefritis lúpicas membranoproliferativas y 1 fibrosis intersticial (6, 30, 31, 32, 34, 35).

Si bien la sintomatología digestiva aparece como un poco específica, en ocasiones comprobamos que puede constituir la primera manifestación de la enfermedad en forma de graves complicaciones así, en una paciente de raza negra de nuestro estudio, se presentó pancreatitis aguda y vasculitis mesentérica que requirió resección intestinal, complicaciones ya observados en otros trabajos (33).

Entre las alternativas analíticas la más constante en observarse en todos los pacientes fue la VSG acelerada, pero no es específica, ya que puede existir en otras enfermedades inflamatorias. Se detectó un 90 por ciento de positividad para ANA y un 80 por ciento para DNA.

Sólo en 2 pacientes durante todo el transcurso de su enfermedad no se han detectado ni ANA ni DNA positivos. Ambas tenían, sin embargo, manifestaciones cutáneas extensas (dermatitis) debidas a fotosensibilidad y factor reumatoideo positivo. (4).

El TTPA elevado se encontró en 4 pacientes (20 por ciento). La linfopenia predominó sobre la leucopenia 80 por ciento / 40 por ciento (16 / 8 casos).

Dos pacientes presentaron exacerbaciones durante el segundo trimestre del embarazo y una en el puerperio.

En general se nota una diferencia en el porcentaje de presentación de los criterios clínicos y patológicos del LED en pacientes norteamericanos, ingleses y ecuatorianos (10, 12, 26), posiblemente atribuibles a condiciones ambientales o tal vez raciales.

De los 20 pacientes diagnosticados de LED, 4 pacientes presentaron 9 criterios de la ARA 82 y de los cuatro sobreviven 3 que al momento cumplen 11,7 y 4 años de vida a partir del diagnóstico.

Las dos pacientes que fallecieron tuvieron como causas de muerte tuberculosis miliar y renal y taponamiento cardíaco e insuficiencia renal como manifestaciones específicas de la

enfermedad lúpica.

El pronóstico para nuestros pacientes en general parece ser bueno, gracias a la identificación temprana, tratamiento oportuno de la enfermedad o benignidad de la misma.

Las facilidades diagnósticas que otorga el Hospital Carlos Andrade Marín, nos han permitido la realización de pruebas no siempre al alcance de pacientes privados y, además, mantener un seguimiento adecuado por cuanto los pacientes, en su gran mayoría, acuden a esta Institución en caso de recaídas, complicaciones o para su control periódico.

A partir de los 20 casos presentados en este trabajo pretendemos prospectivamente y en forma acumulativa, continuar estudiando los casos que se presenten desde diciembre de 1986, pertenecientes no solo al Servicio de Medicina Interna General, sino también a otros servicios especialmente Nefrología y Hematología pues, muchos pacientes tratados en ellos no han sido hasta hoy vistos por nosotros.

Por ser el LED una enfermedad multisistémica y por ser la afección renal una de las más frecuentes causas de morbilidad y mortalidad, creemos conveniente que se unifiquen criterios clínicos y terapéuticos para el manejo conjunto del LED en nuestra Institución.

Hemos planificado realizar estudios amplios de LED en las áreas de densa población negra para establecer la prevalencia en mujeres de raza negra en Esmeraldas y en el Chota, y, además, tener una tasa de incidencia para LED según la residencia regional en el Ecuador.

BIBLIOGRAFIA

1. Talbott, J.H.: Systemic lupus erythematosus. In: Collagen vascular diseases. New York. Grune-Stratton. 1-88, 1974.
2. Friou, C.J.: Clinical application of lupus serum-nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique. J. Clin. Invest. 36: 890, 1957.
3. Kunkel, H.G.: The immunopathology of SLE. In: The biology of immunologic disease: Dixon, F.J., D., W (eds). Sinauer associates Inc; Publishers Sunderland. Massachusetts. 319: 324, 1983.
4. Smolen, J.S.; Chused, T.M., Leiserson, W.M. et al.: Heterogeneity of immunoregulatory T cell subsets in systemic lupus erythematosus. Correlation with clinical features. Am. J. Med., 72: 783, 1982.
5. Alarcón Segovia, D; Diaz-Jouanen, E.: Subgrupos de lupus su relación con factores genéticos y ambientales. Reumatology. 3: 409, 1983.
6. Pisetsky, D.S.: Systemic lupus erythematosus. Med. Clin. North. AM. 2: 337, 1986.
7. Endo, L; Corman, L.C.; Panush, R.S.: Utilidad clínica de las valoraciones de complejos inmunitarios circulantes. Clin. Med. North. Am., 4: 655, 1985.
8. Hargraves, M; Richmond, M., Norton, R.: Presentation of two bone marrow elements; the tart cell and LE cell Mayo. Clin Proc, 23: 25, 1948.
9. Rusell, A.S.: Factores genéticos en el lupus eritematoso sistémico. Reumatology, 4: 28, 1984.
10. Howard, P.D.; Hochberg, M.C.; Bias, W., Arnet F.C., McLean, H.R., Relationship between C4 Null genes, HLA = D region antigens, and genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in caucasian and black Americans.: Am. J. Med. 81: 187, 1986.
11. Hahn, B.H.: Systemic lupus erythematosus. In: Parker, C.W. (ed): Clinical Immunology. Philadelphia, W.B. Saunders Co: 583, 1980.
12. Grigor, R., Edmonds, J., Leukonia, R., Bresnihan, B., Hughes, G.R.V.: Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. Ann. Rheum Dis. 37: 121, 1978.
13. Dubois, E.L.: Lupus erythematosus. In Dubois, (2.1. ed.). Los Angeles, University of Southern California Press, 1976.
14. Estes, D; Christian, C.L.: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. Medicine. 50: 85, 1971.
15. Steinberg, A.D. Raveche, E.S. Laskin, C.A et al.: Genetic, environmental and cellular factors in the pathogenesis of systemic lupus erythe-

- matosus. *Arthritis Rheum.* 25: 734, 1982.
16. Luna Yépes, E.: *Lupus Eritematosos Sistémico: análisis de 30 pacientes de la práctica privada y hospitalares desde 1955 hasta 1986.* Casa de la Cultura Ecuatoriana y Hospital Carlos Andrade Marín. Noviembre, 1986.
 17. Tan, E.M.; Cohen, A.S.; Fries, J.F; Masi, A. T; Moshane, D.J; Rotheffels, N.F; Challer, J.G; Tala, N; Winchester, R. J; The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.* 25: 1271, 1982.
 18. Tootris, M.C; Tubin, R.L.: Drug-induced lupus. Genetic, clinical and laboratory features. *Postgraduate Medicine.* 78: 149, 1985.
 19. Tuffanelli, D.L.: Discoid lupus erythematosus, *Clin. Rheum. Dis.* 8:327, 1982.
 20. Talal, N.: Systemic lupus erythematosus. Autoimmunity, sex and inheritance. *N. Engl. J. Med.* 301: 838, 1979.
 21. Lahita, R.G. Bradlow, H.K; Kunkel H.G.: Fisman, J.: Further evidence for altered estrogen metabolism in SLE. *Arthritis. Rheum.* 23: 708, 1980.
 22. Fries, J.F; Homan, H.R.: Systemic lupus erythematosus; a clinical analysis. In Smith. L.H Jr. (ed). *Major problems in internal medicina Philadelphia: W.B. Saunders.* 6: 127, 1975.
 23. Fessel, W.J.: Systemic lupus erythematosus in the community. *Arch. Intern. Med.* 134: 1027, 1974.
 24. Sthal, L.N. Klippel., H.J; Decker, L.J.: Fiebre en el lupus eritematoso sistémico. *Am. J. Med.* (ed. esp). 10: 399, 1970.
 25. Gillian J.N. Sontheimer, R.D.: Skin manifestation of SLE. *Clin. Rheum. Dis.* 8: 207, 1982.
 26. Michet, C.J. Jr. Mckenna, C.H; Elveback, L. Systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota 1950 through 1979. *May. Clin. Proc.* 60: 105, 1985.
 27. Lian, M. L; Rogers, M; Larson, H; et al: The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 27: 13, 1984.
 28. Silver, T.J; Chatoor, I; White, P.H.: Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Clin. Pediatr.* 23: 331, 1984.
 29. Morillas López, L; Gómez-Reino, J; Ibero Díaz I; et al.: Manifestaciones neurológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Análisis de 22 pacientes.* *Rev. Clin. Esp.* 176: 26, 1985.
 30. Grishman, E; Gerber, M.A; Churg, J.: Patterns of renal injury in systemic lupus erythematosus: Light and immunofluorescence microscopic observations. *Am. J. Kid. Dis.* 2 (suppl 1) 135, 1982.
 31. Pirani, C.L; Olesnick, L.; Role of electron microscopy in the classification of lupus nephritis. *Am. J. Kid. Dis.* 2(suppl 1): 150, 1982.
 32. Austin, H. A; Muenz, L.R. Jouce, K. M: et al.: Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am. J. Med.* 75: 382, 1983.
 33. Reynolds, C.J; Inman, J.R; Kimberly, P.R: et al. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: Report of twenty cases and review of the literature. *Medicine.* 25: 32, 1982.
 34. Burkholder, P. M; Marchand, A; Kruger, R.P: Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis; a correlative light, immunofluorescence and electron microscopic study. *Lab. Invest.* 23: 459, 1970.
 35. Balow, J.E; Austin, H, A; Muenz, L.R.: et al. Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 311: 495, 1984.
 36. Fassiou G.A; Tanca Marengo, J; El lupus exantemático diseminado, considerado como enfermedad general. *Gaceta Médica V* (1): 1-16, 1950.
 37. Fassio, G.A.: Conceptos modernos acerca del lupus eritematosos diseminado. *Gaceta Médica.* X (3): 351, 1955.
 38. Tanca Marengo, J: Colagenopatías en general. Lupus eritematoso diseminado. *Gaceta Médica.* XIV (5): 580, 1959.