

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Facultad de Ciencias Médicas

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
ESTUDIO DE 27 CASOS

TESIS

*Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala*

por

EDUARDO TSCHEN CABRERA

En el Acto de su Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Septiembre de 1974.

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION

2. HISTORIA

3. GENERALIDADES

4. REVISION

Patogénesis

Etiología

Incidencia

Manifestaciones clínicas

generalidades

piel y mucosas

musculoesqueléticas

pleuropulmonares

cardiovasculares

gastrointestinales

reticuloendoteliales

neurológicas

oculares

Manifestaciones de laboratorio

hematológicas

sero-inmunológicas

histopatológicas

inmuno fluorescencia directa

microscopio electrónico

pruebas en piel

Lupus eritematoso inducido por drogas

Embarazo y Lupus eritematoso sistémico

Síndromes semejantes al Lupus eritematoso sistémico

Curso

Manejo

generalidades

lesiones cutáneas

enfermedad sistémica

salicilatos

antimaláricos

corticoesteroides

antimetabolitos e inmunosupresores

5. MATERIAL Y METODOS
6. RESULTADOS Y DISCUSION
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES
8. APENDICE: CRITERIOS PRELIMINARES PARA LA
CLASIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
9. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

¿Qué me indujo a interesarme por esta enfermedad, lupus eritematoso sistémico? No podría concretar específicamente los móviles: hay tantas causas, tantas necesidades, tantas fuerzas ocultas que operan en silencio, pero eficazmente, para decidarnos a algo. Hoy sólo me es dable confesar que mi interés por este objeto de estudio, ni es improvisado, ni reciente. Todos los datos, los informes, los casos, fueron llegando a mi consideración a medida que avanzaba en mi formación médica. De esta manera, me sorprendió desde un principio, la abundante literatura existente sobre el tema. Pero la multiplicada referencia y tanto escrito, no resolvía ni ha resuelto todavía la explicación racional del mecanismo fisiopatológico primario de la enfermedad. Con hermosas y plausibles hipótesis sobre la causa, se cierne aún una incógnita. Pues después de diez, después de ~~quince~~ años, ¿los recursos tecnológicos y terapéuticos han avanzado?. Son espectaculares en otros campos. Pero, en éste, en esta enfermedad, no. Al menos muy poco. La conquista más grande que es justo reconocer, está en la formulación de criterios altamente sensibles y específicos para clasificar la enfermedad.

Pero no quiero anticipar lo que es el objeto fundamental de las páginas de este trabajo. Sólo deseo dejar adelantado esto último: en primer lugar, mi trabajo es sólo un intento de recopilar la bibliografía más exhaustiva posible sobre el tema. Y en segundo lugar, recoger los casos de Guatemala, describirlos y analizarlos bajo la luz que ya ha encendido la investigación universal.

HISTORIA

El término lupus se ha usado en descripciones de enfermedades cutáneas desde hace por lo menos siete siglos. Lupus (Latín: lobo) se ha usado en ulceraciones de la cara y orejas, generalmente destructivas (19).

Paracelsus (1493-1541), Manardi (1500) y Lennest (1611) se incluyen en la lista histórica.

Hebra y Kaposi estudiaron en su trabajo el herpes esthiomenos de Hipócrates (460-370 a.c.) y lo convirtieron en sinónimo de lupus (19).

A Rayer se cita como el primero en describir el lupus eritematoso en 1827 y en 1835, con el nombre de Flux sebácea (19,83). También fue descrito por Bielt en 1828. Klemperer incluyó una revisión de la historia en el capítulo de patología de LES. Bateman en 1817 probablemente describió como primero en LE discoide bajo el nombre de ictiosis simple limitada a la cara e indistinguible del Lupus de Willan. Cazenabe y Schedell hablaron del eritema centrífugo en 1828, y en 1850 le dieron el nombre de LE. Kaposi en 1872, bajo el nombre de erysipela perstans, describió por primera vez lo que ahora se conoce como LES y que Jadassohn en 1904, describió como eritema perstans faciei. Newmann describió los cambios histológicos de la piel. Pernet en 1908 en Francia y Roberts en 1911 en Inglaterra describieron el LE agudo con cambios sistémicos y final fatal. Goeckerman en 1923, en U.S.A. fue el primero en hablar del LE como una enfermedad sistémica y describió los hallazgos cardinales (17, 19, 51, 83).

También Klemperer fue el primero en asociar que el Síndrome de Libman-Sachs pertenecía al LES. Revisó numerosos estudios hechos por el grupo del Hospital Mount Sinai, avanzó en los conceptos de su patogénesis de la primera achacable a la tuberculosis, a la de cambios vasculares y finalmente la de enfermedad del colágeno y enfatizó la demostración de los cuerpos de hematoxilina y la relación del lupus eritematoso con la LE. En 1958 Godman y Deitch estudiaron los cambios en el metabolismo de las nucleoproteínas. Todos ellos sin embargo insisten en diferenciarlas claramente, basándose en investigación racional de su patogénesis.

En la Clínica Mayo, empezando con Goeckerman en 1921 y O'Leary, muchos estudios se han hecho en casi todos los campos de la medicina.

El interés aumentó, cuando Hargraves y otros en 1948, describieron la célula LE. Hasserick y Sundberg apoyaron el hallazgo.

En 1932, con una amplia revisión de literatura, Goeckerman y Montgomery revelaron los hallazgos histopatológicos, pero cometieron el mismo error de confundir el síndrome de Libman-Sachs como no LE, debido a la ausencia de lesiones cutáneas.

El exámen de célula LE y el fenómeno LE fue revisado por Hargraves en 1954 y la técnica usada fue descrita por Magath y Winke. Perillie demostró cél LE después de abrasión de la piel. Wilson reportó en 1955 el hallazgo de cél LE y cuerpos de Hematoxilina. Y el hallazgo de cél LE de bulas, fueron reportados por Tromovitch y Hyman.

El significado de cuerpos de hematoxilina en el diagnóstico en necropsis de LES es discutido por Worthington et al. Referencias a investigaciones recientes son revisadas en la comunicación de Winkelmann acerca del diagnóstico y tratamiento de la misma. El número de reportes de que cualquier órgano puede ser atacado y la ocurrencia en niños y la tendencia familiar ha aumentado. Una excelente revisión del LES es la monografía de Duperrat y los artículos de Harvey et al y Dubois. Montgomery y lo más reciente al respecto es el artículo de revisión de Tuffanelli en 1972 y 1973.

Las formas de transición entre LE, dermatomiositis y escleroderma fueron revisadas y tabuladas por Kierland quien también discute las relaciones con mecanismos autoinmunes y con otras manifestaciones de enfermedades colágenas como síndrome de Sjögren, artritis reumatoidea, vasculitis y tiroiditis de Hashimoto (17,83).

Alarcón-Segovia revisaron los síndromes periféricos vasculares asociados con LES (frecuentes como manifestación inicial) incluyendo el fenómeno de Raynaud, oclusión arterial periférica, úlcera crónica de los miembros inferiores, livedo reticularis y

tromboflebitis recurrente (1,17,19).

La nueva clasificación de Hasserick distingue entre cambios de la colágena y cambios en la basal y su correlación clínica, datos de laboratorio. También incluye factores inmunológicos y patogénesis. Un gran avance es el criterio (preliminar) para la clasificación del lupus eritematoso.

Sumario:

El término lupus se ha usado en la literatura médica desde hace por lo menos siete siglos. Desde 1800 se ha referido al tipo discoide o lesiones cutáneas similares a ulceraciones discoides. Lupus se identificó como enfermedad cutánea hace un siglo y se relacionó con enfermedad sistémica. En el presente siglo se implicaron otras estructuras (vasos, sistema conectivo) en la patogénesis. También el término fue cambiado: de lupus, a lupus, eritematoso; luego, a lupus eritematoso diseminado agudo, y finalmente a lupus eritematoso sistémico, este es el aceptado en la actualidad.

GENERALIDADES

Enfermedad genéticamente predeterminada que en individuos predispuestos provoca respuestas inmunes y desarrollan la enfermedad (83). Drogas, rayos ultravioleta e infecciones virales están entre las causas de estimulación antigénica. Pacientes con formas leves de la enfermedad, como lupus discoide, pueden tener una respuesta inmune protectora. (1, 17, 19, 83).

El conocimiento de las manifestaciones clínicas es el instrumento básico para el manejo del paciente. Sin embargo, los rápidos avances de la tecnología han hecho de gran valor el diagnóstico y estimación de la actividad de la enfermedad.

Estudios serológicos de los anticuerpos contra ADN y ARN, estimación de los complementos del suero y LCR, inmunofluorescencia y el microscopio electrónico, están en la actualidad al alcance de muchos clínicos (19, 28, 29, 41, 44, 46, 53, 67).

Los corticoesteroides siguen siendo el agente terapéutico principal en las formas graves de la enfermedad. Los antimaláricos son de gran valor y el papel de los agentes inmunosupresores, continúa en debate (19, 76, 80).

Los aspectos históricos y la revisión de viejos y nuevos conceptos, son una ilustración de que los conceptos de las enfermedades cambian y avanzan en proporción directa al conocimiento que se tiene de la enfermedad. La palabra sistémica debe sustituir a diseminada en la clasificación antigua. El lupus puede dividirse en sistémico y discoide. La forma discoide ataca todas las superficies del cuerpo con erupción generalizada. Algunos casos tienen leucopenia.

REVISION

Patogénesis:

La clasificación por Klemperer de Lupus eritematoso, dermatomiositis, escleroderma, artritis reumatoidea, fiebre reumática y poliarteritis nodosa, como enfermedades de la colágena, se basa en que en todas ellas hay cambios degenerativos que ocurren en los tejidos mesenquimatosos. La alteración anormal es degeneración fibrinoide de las fibras colágenas. El tejido colágeno se convierte en amorfo y se colorea intensamente con eosina. Esto puede deberse a precipitado de ácidos mucopolisacáridos resultantes de la combinación con una proteína alcalina (19, 83).

Se estima, que un 50/o de los LE discoides se transforman en sistémico. Sin embargo, unos creen, que no puede cambiar y otros suponen que el LE discoide es la primera manifestación de un LE sistémico (24, 44, 51, 83).

LES es un desorden sistémico, recurrente, sujeto a muchas remisiones y exacerbaciones. Se caracteriza por una reactividad inmune alterada que se evidencia por múltiples autoanticuerpos contra una variedad de componentes tisulares. En algunos casos el curso puede ser fulminante. La enfermedad puede empezar en un órgano y recuperarse, posteriormente, uno o varios sistemas pueden estar afectados.

Se han agrupado tres enfermedades en el término de enfermedad del colágeno o collagenosis (LES, Dermatomiositis y Escleroderma). El término es inapropiado, ya que histopatológica, histoquímica y químicamente, no se está tratando sólo colágeno; y no es colágeno el común denominador. En ocasiones es indistinguible uno de otro; en hallazgos post mortem, los cambios renales en LES y escleroderma son idénticos. Sin embargo el campo sigue siendo apasionante para su estudio.

En el estudio de más de 50 familias, se hallaron parientes, que sin síntomas de LES, presentaban anomalías proteínicas, lupus discoide, artritis, etc. Esto implicaría una predisposición genética. (28, 49).

Muchos miembros de una simple familia pueden estar afectados (19). Recientemente se ha estudiado el caso de 6 miembros de una familia con LE: un 7o. miembro desarrolló LE durante el embarazo. Hay también reportes en gemelos idénticos; no así en gemelos diferentes (83). Todo sugiere un componente genético. Sin embargo, una incidencia familiar no indica necesariamente mecanismo hereditario. Cualquiera que sea la causa básica, la asociación familiar indica que el factor genético desempeña un papel a través de un mecanismo que hasta ahora está sin determinar.

Grumet y colaboradores, han sugerido que la susceptibilidad al LE, puede estar relacionada con una respuesta histocompatible anormal frente a un agente patológico o a un proceso desconocido (28).

Etiología:

Permanece en duda aún. La teoría postulada por Burnet parece la más acorde: la de la "clona olvidada". Esto resuelve el problema de la reacción autoinmune que ocurre en el LES, resultante de una proliferación anormal de linfocitos con clonas previamente suprimidas y que producen anticuerpos. Se ha echado mano de infección previa de estreptococos. Esto sin embargo constituye todavía el campo más oscuro de todo el síndrome (14, 51, 83).

En resumen, la etiología continúa siendo un enigma. La etiología viral aunque atractiva, no ha encontrado un agente. La endocrina no ha demostrado la hormona anormal. La hipersensibilidad falla porque no explica cómo un fenómeno autoinmune puede mantenerse una vez iniciado, además, en pacientes con agamaglobulinemia donde se esperan las menores concentraciones de autoanticuerpos, muestran la mayor incidencia de enfermedades "autoinmunes". Los factores hereditarios asociados con factores bioquímicos no han sido del todo descubiertos. Es probable que en el futuro haya una aproximación más exacta (19, 49, 51).

Luz Ultravioleta:

La luz solar es frecuentemente un factor predisponente particularmente en el Lupus cutáneo. Exacerbación severa puede

ocurrir después de una exposición al sol. La incidencia de manifestaciones cutáneas es mayor durante la primavera y verano que durante el invierno (36).

Las lesiones cutáneas pueden producirse clínica e histológicamente con radiación ultra-violeta. Usando una modificación de la técnica de exposición repetida con rayos entre 2,900 y 3,200 Angstrom de una luz de cuarzo caliente, puede producirse las lesiones en 5 de 9 pacientes fotosensibles. Las reacciones son bloqueadas por los vidrios. Hay factores ocupacionales, como la fluorescencia, el arco de gas tungsteno para soldar aluminio, el calor de hornos eléctricos y otros (15, 25, 83).

El mecanismo patofisiológico permanece desconocido. Desten ha propuesto que la reacción local a la luz UV representa una reacción isomórfica o fenómeno de Koebner. Como prueba de esto, formas no específicas de trauma como quemaduras, inyecciones, picaduras de insectos han inducido las lesiones. La posibilidad de que la luz UV causa daño al ADN nuclear es muy atractiva. Usando técnica de inmunofluorescencia, Tan y Stoughton pudieron demostrar ADN anormal en el núcleo de las células epidérmicas en vivo después de exposición de la piel a períodos cortos de luz UV. Han demostrado que anticuerpos específicos pueden formarse contra ADN, alterado después de exposición al sol, puede precipitar o exacerbar el LE. Pudiera deberse también a una alteración de los lisosomas celulares (15, 17, 25, 51, 57, 83).

Virus:

Esta causa ha sido sugerida en múltiples observaciones. Hay una evidencia convincente de origen viral en dos enfermedades animales que simulan la enfermedad: la enfermedad del mink de las islas Aleutianas y la enfermedad negra de Nueva Zelandia (NZB) (17, 56). Görky y otros, recientemente observaron estructuras citoplásmicas tubulares como mixovirus en las células endoteliales de los capilares glomerulares de los especímenes de biopsia renal de nefritis de LES. Similares estructuras han sido reportadas por numerosos autores. Estas estructuras miden de 200 a 230 A en su diámetro externo y 80 A en su interno y más de 1,000 A de longitud. Su parecido ha sido enfatizado con nucleocápsides no desenrolladas a bandas en hélice de ribonucleoproteínas como myxovirus o paramyxovirus u onco-ARN virus. Estas estructuras

han sido encontradas en linfocitos circulantes y en células endoteliales de músculo. Fueron halladas en pacientes con LES con lesión cutánea, o sin ella. También están presentes en las lesiones del LE discoide. Estas inclusiones como virus en la piel, están localizadas más frecuentemente en el citoplasma de células endoteliales, células perivasculares, fibroblastos, queratinocitos epidérmicos y linfocitos. No son específicos del LE. Se encuentran también en otras enfermedades como polimiositis, panencefalía subaguda esclerosa, y en el síndrome de Goodpasture. Las inclusiones se han observado en todos los casos de biopsia renal de pacientes con lupus. Sin embargo no están relacionadas con la severidad de la enfermedad. Su detección es diagnóstica y su significado es desconocido. Pudieran representar material celular dañado retirado de la circulación y que ha sido fagocitado por las células endoteliales. Su identificación con virus ha sido solo morfológica, ya que su demostración por aislamiento en cultivo o por inmunofluorescencia, usando antisuero contra numerosos virus, ha sido insatisfactoria (26, 32, 55, 83).

La demostración de títulos de anticuerpos contra muchos virus en el LES, ha estimulado el interés por la posible patogénesis viral. Se ha descrito aumento de anticuerpos contra myxovirus, particularmente sarampión, parainfluenza tipo 1 y 2, Epstein-Bar (EB) y rubeola. Se ha sugerido que pudiera deberse a la existencia de un estado inmunológico hiperreactivo y que no necesariamente tenga una implicación etiológica (83).

Anticuerpos contra el ADN nativo de doble banda ha sido observado e implicado en la patogénesis de la respuesta inmune. Los factores de su desarrollo son pocos claros. El ADN es poco inmunógeno y han fallado los intentos de inducir anticuerpos usando ADN purificado.

Es atractivo implicar una fuente viral de material nuclear en la reproducción de estos anticuerpos (37, 56, 63).

Recientemente, en un 50 a 75% de pacientes, anticuerpos séricos contra ARN han sido demostrados por precipitación, fijación del complemento y ligación de antígenos radiactivos. Estos anticuerpos reaccionan contra ARN sintética (de doble banda); pero no, con ARN de una banda. Debido a que casi todo el ARN del cuerpo es de una banda, y ya que el ARN de doble banda se

encuentra primariamente en células durante replicación viral, se ha creído que estos anticuerpos también pueden representar una respuesta a una infección viral. La posibilidad de que los anticuerpos contra el ARN de doble banda representa una reacción cruzada contra el ARN de una banda, ha sido descubierta hace poco (26, 55, 63, 83).

La presencia del antígeno australiano también ha sido reportada en varios casos de LES (89).

Incidencia:

Su frecuencia es más o menos similar a la de los linfomas. La enfermedad ataca de seis a ocho veces más a mujeres que a varones y los sujetos de raza negra la sufren más que los caucásicos (17, 83).

Es frecuente en mujeres de mediana edad, pero puede aparecer en cualquier edad (19, 83, 42). No hay evidencia de la enfermedad en los lactantes, pero sí presencia de linfocitos con inclusiones si la madre padecía la enfermedad (37, 83).

Es tan común como la colitis ulcerativa, cuatro veces más frecuente que la fiebre reumática y la mitad que las leucemias. Se calcula una prevalencia de 2.6 por 10,000 personas (19).

El lupus eritematoso sistémico ha pasado a ser de una rareza médica a una enfermedad vista con relativa frecuencia en los hospitales (17, 19, 83).

Manifestaciones Clínicas:

Generalidades:

Las manifestaciones iniciales del lupus eritematoso generalizado, varían mucho en tipo y en gravedad. En casos poco frecuentes, los pacientes presentan una enfermedad febril fulminante con trastornos funcionales de muchos sistemas de la economía. También hay un grupo numeroso de sujetos sin síntomas clínicos que se descubren por anomalías en las pruebas de laboratorio (prueba serológica contra la sífilis positiva falsa) (19, 24, 39, 40, 47, 85).

Más a menudo, los pacientes tienen síntomas generales, de la índole de fiebre y malestar y datos de participación de varios sistemas especialmente en la piel, articulaciones, riñones y superficies serosas (83).

Las manifestaciones iniciales más frecuentes en orden decreciente son: Poliartritis migratoria aguda 34%, estado febril 23%, erupción eritematosa 20%, fatiga, malestar y debilidad asociados 17%, artralgias 15%, y el resto, con menos de 6%: pérdida de peso, anorexia, nefritis, reacciones falso positivos contra sífilis, pleuresía, disnea, tos, fenómeno de Raynaud, adenopatías, flebitis, hemorragias, neumonitis, cegueras parciales, pericarditis, anemia, urticaria y otras (19).

Puede ser difícil precisar el comienzo del lupus eritematoso sistémico. A veces el trastorno se torna patente después de una infección, reacción medicamentosa o tensión emocional. Con frecuencia, con el paso de meses o años, una serie de enfermedades al parecer aisladas pueden convertirse en el cuadro característico del LES. (13, 17, 19, 24, 42, 45, 48, 62).

La fiebre en el LES, rara vez tiene una curva característica; frecuentemente es de pocos grados y puede persistir sin ningún otro síntoma o hallazgo anormal en los exámenes de laboratorio.

Episodios febriles en pico, pueden ocurrir durante las épocas agudas (19).

Piel y Mucosa:

La incidencia reportada de manifestaciones cutáneas, en LES, varía entre 60 y 72%. El Lupus discoide se considera, como una forma crónica cutánea de la enfermedad. Es el mismo problema, pero representa una variante benigna o menos grave del espectro del LES. La forma discoide, puede cambiar a sistémica, y pueden encontrarse cambios serológicos y hematológicos en la forma discoide (8, 9, 11, 13, 51, 62, 83).

La erupción cutánea es un criterio mayor para el diagnóstico del LES. La erupción usualmente empieza en las partes del cuerpo más expuestas al sol: cara, puente de la nariz y región malar; y toma la configuración de alas de murciélago o mariposa que aparece

en orejas y en la V del cuello (19, 25, 36, 45, 57). Algunas veces los pulpejos de los dedos de pies y manos pueden volverse esponjosos, con máculas eritematosas y telangiectasias. Las regiones hipotenar y la eminencia tenar, tobillos, caderas, rodillas, nalgas y otras áreas sujetas a presión o fricción del vestido, son sensibles a ser persistentemente eritematosas o purpúricas. Se descubren algunas telangiectasias finas de los lechos ungueales, petequias o aftas de la boca y, en algunos casos, vesículas purpúricas hemorrágicas y puntos equimóticos (19, 25, 83).

Los parches discoides pueden aparecer hasta en un 30% de los pacientes. Alopecia areata, o pérdida difusa del cabello es lo más frecuente. Alopecia cicatricial es el resultado final de las lesiones discoides curadas.

Esclerosis de los pulpejos de los dedos pueden similar tatuajes y en los antebrazos pueden confundirse conacroesclerosis. El fenómeno de Raynaud se encuentra en un 20% de los casos. En las mucosas es frecuente hallar ulceraciones y hemorragias, erosiones. En la boca, gingivitis (12, 19, 24, 77).

Los cambios de pigmentación pueden ser hipo o hiper, generalmente secundarios a inflamaciones subsecuentes, muy notorias en los negros. En raros casos puede haber nódulos subcutáneos sobre las articulaciones grandes, manos y occipucio (20, 21, 54).

Con alguna regularidad se ven úlceras en la región pretibial o en los maleolos. Se atribuyen a vasculitis que origina infartos. Histológicamente se observa necrosis fibrinoide y vasculitis necrotizante con infiltrado difuso de polimorfonucleares y leucocitos neutrófilos a través de la pared del vaso. Deposición vascular de Ig G y C'3 ocurre regularmente en la vasculitis del LES y sugiere que hay un importante papel inmune en la patogénesis. Crioglobulinemia y livedo reticularis pueden estar presentes. Raramente ocurre gangrena de los dedos (12, 17, 20, 34, 51, 86). Se han observado asociaciones interesantes y bien descritas entre lupus eritematoso sistémico y porfiria, porfiria cutánea tardía, penfigo, penfigoide buloso, hipertiroidismo, calcinosis cutis, enfermedad de Weber Christian, eritemas polimorfos y muchos otros se han observado, su mecanismo es especulativo aún (14, 19, 35, 36, 51, 57, 58, 83, 88).

Por lo extenso de las lesiones cutáneas y lo variado de las mismas, el diagnóstico diferencial es difícil. Deben descartarse liquen plano, erupción polimórfica a la luz, infiltrado linfocítico de Jassner, dermatitis seborreica, acné rosáceo, lupus vulgaris, vitiligo y psoriasis, entre otras. La diferenciación entre erupción polimórfica a la luz y LES es particularmente difícil; sin embargo, la baja incidencia (PML) de anticuerpos antinucleares positivos y la ausencia de deposición de globulina dermo-epidérmica, ha facilitado su diferenciación. Burham por el contrario ha encontrado, utilizando la más sensible técnica de la impresión de luz y radiación, que es alta la incidencia de factor antinuclear en las erupciones polimórficas a la luz (25, 36, 57, 73).

Musculoesqueléticas:

La poliartropatía se cuenta entre las manifestaciones más frecuentes del LES, pues se observa en un 90% de los sujetos en alguna etapa de la enfermedad. La poliartralgia, a menudo parece ser más grave de lo que sugieren las anomalías articulares objetivas. La artritis forma parte del cuadro clínico actual en 66% de los casos.

Pueden semejar cuadros de artritis reumatoidea. Se ha observado necrosis vascular de la cabeza femoral; que se asocia con tratamiento de esteroides; sin embargo, es muy frecuente en pacientes con LES aunque no tengan terapia con esteroides. Se ha observado artritis gonocócica asociada. La artritis puede considerarse diagnóstica cuando es refractaria a esteroides. En ocasiones ocurren deformidades benignas, pero es poco corriente que haya contracturas, anquilosis o anomalías estructurales descubiertas por estudios radiológicos (8, 9, 13, 19, 24, 83).

Pueden observarse mialgias, debilidad muscular mayores en el caso de miopatía del tipo vacuolar.

No es raro que al inicio de la enfermedad, ésta sea confundida con dermatomiositis, miastenia gravis, trastornos tiroideos y es frecuente que se presente piomiositis (19).

Muy a menudo hay una desproporción entre la severidad de las manifestaciones articulares y los hallazgos clínicos de enfermedad articular. Hay artralgia sin artritis. Hay cambios radiológicos

mínimos. Las articulaciones más frecuentemente atacadas son las interfalángicas proximales. Pueden encontrarse nódulos transitorios en estas áreas. Las articulaciones mayores más afectadas son muñecas, tobillos, rodillas, codos y hombros en este orden (12, 19, 83).

Pleuropulmonares:

Son frecuentes las crisis de dolor pleurítico. Puede ocurrir sin datos demostrables de pleuritis o concomitantes con frote o derrame pleurales. La anomalía más frecuente es neumonitis que causa atelectasia. Generalmente es una vasculitis pulmonar; radiológicamente hay un infiltrado pulmonar en parches. Algunos casos son rebeldes a los antibióticos; pero generalmente tienen infección secundaria. A menudo, se encuentran reacciones pleurales y atelectasia discoide de las bases pulmonares asintomáticas. Muy raro es observar dificultad respiratoria intensa, pero está comprobado, que las lesiones pulmonares difusas, trastornan la difusión alvéolo capilar.

Es difícil el diagnóstico diferencial entre neumonitis bacteriana o viral o neumonitis por lupus. Existen cambios de enfisema.

El dolor pleural puede ser uni o bilateral y está generalmente localizado en las márgenes costofrénicas anteriores o posteriores. No es raro encontrar cél LE en el líquido de toracentesis, si se efectúa Papanicolaou; y hay en ese momento cél LE en la sangre periférica. A menudo se da Hipertensión pulmonar concomitante (9, 16, 87).

A veces el diagnóstico radiológico no explica satisfactoriamente los cambios clínicos y en todos los estudios existe una variación inexplicable, pero concuerdan en que el ataque pleural es mayor que el del parenquima (16, 19, 24, 27, 45, 83).

Cardiovasculares:

Se observan lesiones cardiovasculares en un 50% de los pacientes: pericarditis y miocarditis; Agrandamiento de la silueta cardíaca; derrame pericárdico abundante, casi nunca suficiente para producir taponamiento cardíaco (como en un caso único de LES inducido por procainamida). Hay ocasionalmente ritmo de galope, soplos inespecíficos, trastornos electrocardiográficos en segmento

S-T y posteriormente insuficiencia cardíaca. En hallazgos postmortem es frecuente encontrar endocarditis y ocasionalmente vegetaciones características debajo de las hojuelas de la válvula mitral (Síndrome de Libman-Sachs), que pueden producir soplos sistólicos. Y se ha descrito estenosis mitral, como consecuencia de una valvulitis lúpica. Sin embargo las insuficiencias funcionales atribuibles a endocarpitis son raros. Generalmente hay hipertensión, casi siempre relacionada con ataque renal.

Vasculitis de las extremidades pueden causar gangrena periférica.

El hallazgo de pericarditis se manifiesta típicamente con dolor subesternal o precordial que se agrava con el movimiento, la respiración, la tos, y al tragar o doblarse y puede escucharse frote pericárdico que existe con cambios electrocardiográficos concomitantes.

El electrocardiograma es de gran ayuda para distinguir entre pericarditis, miocarditis, evaluación de trastornos electrolíticos que son comunes en estos pacientes tratados con esteroides y diuréticos (8, 9, 13, 17, 19, 24, 45, 51, 82, 83).

Gastrointestinales:

El ataque de este sistema puede manifestarse por náuseas, vómitos o diarrea y anorexia. Frecuentemente la pared intestinal y los vasos mesentéricos presentan vasculitis. Casi el 100% de los pacientes presentan algunas veces estas molestias. Estos síntomas pueden sugerir gran diversidad de trastornos abdominales. El ataque al esófago es similar al de la escleroderma, con pérdida de la peristalsis y dilatación. En ocasiones pueden haber dilataciones segmentarias del intestino delgado. En pocos casos las lesiones ulcerosas originan hemorragia importante. Existe hepatomegalia en un 33% de los casos. Ictericia existe en un 3.8% de los pacientes y generalmente es debida a anemia hemolítica o hepatitis (38, 66, 71). Con la excepción de la hepatitis lúpica, que generalmente ocurre asociada a colitis ulcerativa, puede aparentar ser una hepatitis viral. Enfermedad hepática seria no es característica del LES. En algunos casos las pruebas pueden estar anormales debido a cambios en las proteínas séricas. Sin embargo

suelen estar normales y la biopsia hepática no presenta alteraciones pero puede llegar hasta cirrosis y usualmente, colestasis secundaria a pancreatitis. Ocurren pancreatitis o ileítis regional. Ha sido reportada mala absorción (83).

En pacientes tratados con antimaláricos pueden aparecer náuseas, vómitos, diarreas. Estos síntomas hacen sospechosa la droga y debe controlarse su administración. Hay que advertir que estos efectos secundarios pueden ocurrir después de semanas o meses de tratamiento. En un 60% de los casos, puede aparecer melena, secundaria a arteritis con ulceración (19).

No se ha encontrado explicación adecuada para el dolor abdominal agudo, a menudo intervenido quirúrgicamente, sin encontrar datos positivos (19, 83).

Nefritis Lúpica:

La insuficiencia renal es la causa inmediata más frecuente de la muerte en los pacientes con LES. En consecuencia, la participación renal que ocurre en 60% de los casos, conlleva un grave pronóstico. Deben buscarse de manera específica y repetida, proteinuria, hematuria, cilindruria y otras anomalías del sedimento urinario, pues a menudo pasan inadvertidas las manifestaciones mínimas. Clínicamente, el hallazgo de más de seis leucocitos o glóbulos rojos por campo de gran aumento en un espécimen, es indicativo de enfermedad renal activa. Proteinuria de más de 1 gm / 24 horas cilindros hemáticos, cuerpos grasos ovales y función renal alterada (nitrógeno de urea, creatinina sérica), indican definitivamente enfermedad renal. La presencia o ausencia de ataque renal, puede ser probada solo por biopsia, ya que los exámenes de orina pueden ser negativos en enfermedad activa. El síndrome nefrótico es común en niños con LES. En general, los pacientes con disminución de la función renal y nefritis lúpica, tienen mal pronóstico. Sin embargo, hay excepciones (8, 9, 19, 32, 83).

Las lesiones renales del LES, examinadas con microscopio corriente y electrónico, han sido recientemente revisados. Histológicamente la nefritis lúpica puede ser dividida en tres formas: *proliferativa focal* (glomerulitis lúpica), la forma más benigna; la forma *proliferativa difusa* (glomerulonefritis lúpica) y la

tercera de tipo *membranoso*. El curso clínico de cada una es típico. Son diagnósticas las lesiones en "asa de alambre", con adelgazamiento eosinofílico brillante, de los ramilletes glomerulares y los cuerpos de hematoxilina que son rojo-púrpura, amorfos, ovoides.

Pueden demostrarse por inmunofluorescencia deposición glomerular y vascular de inmuno globulinas y complemento (19, 32, 80, 83).

Se ha establecido, que los complejos solubles, probablemente de ADN, anticuerpos anti - ADN y complemento, están relacionados con la patogénesis de la lesión renal. Así mismo, ha quedado demostrada, la presencia de ADN, anti-ADN y complemento, en los glomérulos de los pacientes con nefritis lúpica. El suero de pacientes con enfermedad renal activa, contiene anticuerpos antinucleares, altos niveles de anticuerpos anti-ADN y bajos niveles de complemento. En la nefritis lúpica, el título de los anticuerpos séricos para antígenos nucleares, se eleva en actividad del complemento fijador; lo contrario ocurre en pacientes sin nefritis. Los anticuerpos antinucleares tienen baja actividad fijadora del complemento (2, 19, 83).

Reticuloendoteliales:

La esplenomegalia palpable que se observa desde un 15 hasta un 20% de los pacientes, es menos frecuente que la linfadenopatía local o generalizada que ocurre en más de 50% de los casos. En problemas poco frecuentes, estas anomalías son lo suficientemente notables para sugerir el diagnóstico de linfoma. Y de cuando en cuando, se ha considerado que los datos de biopsia de los ganglios linfáticos representan neoplasia linfoide (19, 24, 47, 83).

La esplenomegalia es más frecuente que ocurra con hepatomegalia particularmente cuando hay anemia hemolítica severa. No es raro encontrar cambios compatibles con disesplenismo que concuerden con púrpuras trombocitopénicas. Por esta razón pacientes con este problema deben ser estudiados por LES (19, 34, 67, 72, 83).

La biopsia de ganglios, frecuentes en axila, región cervical e inguinal, es poco específica y es difícil encontrar cambios como

cuerpos de hematoxilina (19).

Neurológicas:

En 25 a 30% de los pacientes se observa disfunción mental o neurológica y suele guardar relación con el SNC y no con nervios periféricos, aunque se ha observado neuritis periférica en 12% de los casos. Pueden manifestarse por hemiparesias, convulsiones, epilepsia, diplopia, retinitis, coroiditis, psicosis y otros trastornos de la personalidad que van desde ansiedad benigna y defectos menores de la memoria hasta psicosis mayores. La enfermedad en el SNC, es la segunda causa más frecuente de muerte en los pacientes con LES. Se presentan afasias, parálisis de nervios craneales, síndrome de Landry-Guillain-Barré, hemorragia subaracnoidea, corea. La ocurrencia de convulsiones y coma es frecuentemente un signo de ataque severo al SNC y es de pronóstico grave (13, 19, 25, 83). Inflamación vascular localizada y microinfartos resultantes, ocasionalmente están correlacionados con signos clínicos, pero usualmente los hallazgos microscópicos son mínimos. Se ha encontrado depósitos de globulinas que representan depósitos inmunes en el plexo coroide (19, 83). En algunos casos, los trastornos de la personalidad son secundarios a terapia con corticoesteroides. Rara vez, el LES desencadena factores previos. Algunos fármacos antiepilépticos del tipo de trimetadiona o derivados de la hidantoína, pueden precipitar o activar el LES en algunos pacientes. Debe estarse alerta, acerca de esta posibilidad al asistir pacientes en quienes el cuadro inicial incluye convulsiones (10, 17, 45, 51, 68).

En un pequeño porcentaje han sido reportadas meningitis asépticas (19, 45, 68, 83).

Debido a que muchos pacientes están recibiendo drogas como antimaláricas o esteroides que pueden de por sí afectar al SNC.

Es importante diferenciar cuándo los problemas son debidos a la enfermedad o agravados por la terapéutica.

Una psicosis verdaderamente inducida por esteroides es rara en LES, éstos producen euforia o ansiedad, insomnio o decaimiento, pero no una psicosis (15, 45, 83).

La mayoría de las veces no hay correlación entre el electroencefalograma y la presencia de convulsiones (19, 51, 83).

Oculares:

Se presentan anomalías de la retina que incluye cuerpos citoides, exudados, hemorragias, estrechez de la arteria de la retina. En un estudio de lesiones de la córnea, se encontró que 54% padecían síntomas referidos a la córnea y 88% tenían lesiones que se coloreaban con fluoresceína. Se observa conjuntivitis y episcleritis. Se ha reportado papiledema e hipertensión intracraneal asintomática (pseudotumor del cerebro) (13, 19, 83).

Se ha prestado mucha atención a cambios en el fondo del ojo pero los hay también en párpados, área periorbital. Conjuntivitis recurrente es un hallazgo común (19).

Opacidades pequeñas, ovaladas y blanquecinas que ocurren en la porción central del fondo del ojo adyacentes a los vasos sanguíneos, corresponden a focos de degeneración isquémica de la capa de fibras nerviosas de la retina. El diagnóstico diferencial es difícil cuando se asocia con diabetes mellitus, hipertensión, bacteriemia, macroglobulinemia e hipertensión intracraneal. En algunos casos, el uso de cloroquina puede ser el causante de estos cambios (13, 17, 19, 45, 83).

Manifestaciones de Laboratorio

Hematológicas:

Pueden observarse anemia normocrómica moderada en 80% de los pacientes. En ocasiones, ocurre anemia más grave en relación con insuficiencia renal progresiva o infección sobreagregada. De cuando en cuando sobreviene anemia hemolítica. El resultado positivo de la prueba de Coombs, suele guardar relación con hemólisis activa; pero puede ocurrir en sujetos que no presentan manifestaciones de acortamiento notable de la vida de eritrocitos. Las aglutininas eritrocíticas suelen ser de tipo caliente y carecen de especificidad para antígenos conocidos de grupos sanguíneos (19, 24, 48).

Se advierte leucopenia moderada (1,800 a 4,000 leucocitos por

mm) en un 70% de los pacientes y, a menudo, guarda relación con linfopenia. También puede existir leucocitosis importante, generalmente relacionada con tratamiento de esteroides o infección agregada (24, 83).

En otro 30% de los pacientes, hay trombocitopenia; pero rara vez lo suficiente grave para producir diátesis hemorrágica. En pocos casos, la púrpura trombocitopénica es la manifestación principal de la enfermedad. Anticuerpos contra factores de la coagulación son causa rara de hemorragia (6, 34).

Suele haber aumento de la velocidad de sedimentación y de otros reactivos de fase aguda (proteína C reactiva, hexosamina, mucoproteína) y éstos talvez sigan elevados en cierta medida durante períodos de remisión aparente (83).

Sero-inmunológicas:

En la mayoría de los pacientes de lupus eritematoso generalizado hay anomalías de las inmunoglobulinas, pero muchas son relativamente inespecíficas y guardan relación con diversidad de enfermedades. En más de la mitad de los casos, la concentración de globulinas séricas excede del 4 gm%. En la electroforésis se advierten elevaciones de base ancha (moléculas heterógenas de globulina) de las globulinas gama beta dos y alfa, lo cual difiere de las espigas de base angosta (especies moleculares homogéneas) de las disproteinemias. Las crioglobulinas son de tipo mixto, de I G G e I g M contienen componentes de complemento y pueden representar complejos antígeno-anticuerpos circulantes. Factor reumatoideo ha sido notado en un 10 a un 20%. Uno de los datos más destacados del LES, es la autorreactividad serológica. Los autoanticuerpos que actúan contra eritrocitos (prueba de Coombs) pueden originar anemia hemolítica, y los autoanticuerpos contra factores de la coagulación pueden causar hemorragias (19, 25, 49, 61, 64, 6).

Uno de los mayores avances en el entendimiento del LES fue el descubierto en la célula LE, por Hardgraves en 1948 y del factor del lupus eritematoso, en 1949 por Haserick. Fueron descubiertos accidentalmente en un concentrado de células de médula ósea de pacientes con LES. Se hallaron dos estructuras características: la roseta y la célula LE. La roseta es un grupo de neutrófilos en forma de collar alrededor de una masa amorfa de material nuclear

degenerado. La célula LE es un leucocito neutrófilo polimorfonuclear que ha fagocitado adentro de su citoplasma un cuerpo de inclusión, homogéneo que se colorea de púrpura, de estructura nuclear cromosómica, tan grande, que empuja el núcleo a un polo de la célula. Adicionalmente, existe aumento de la formación de los cuerpos de hematoxilina. La presencia de dos células LE típicas hace el "test" positivo (11, 17, 33, 43).

Haserick demostró que el fenómeno de LE era debido a un factor en la fracción de las gamma globulinas. Existen muchas pruebas LE basados en la identificación del fenómeno LE. La prueba más usada se efectúa así: se extrae sangre del paciente y se deja coagular; se guarda a 37° C por dos horas, luego se rompe el coágulo, se centrifuga y la capa superior de glóbulos blancos se coloca sobre la lámina y se colorea con Wright. Las dos estructuras características pueden entonces encontrarse (83). La prueba es positiva no sólo en el LES, sino en un 17% de las artritis reumatoideas y rara vez en otras condiciones como escleroderma y dermatomiositis.

La prueba LE positiva se produce por fagocitosis de un complejo antígeno-anticuerpo por una célula polimorfonuclear activa. El antígeno es una nucleoproteína y el anticuerpo es una Ig G. El núcleo morfológicamente alterado, de este polimorfonuclear, es entonces fagocitado por otro leucocito para formar la célula LE típica. El núcleo contiene ADN y ARN, que son los principales antígenos. Los anticuerpos del suero LE también reaccionan con componentes nucleares en una variedad de pruebas, como fijación del complemento, precipitación, aglutinación, anticuerpos fluorescentes (19, 76).

Los anticuerpos antinucleares, son inmunoglobulinas capaces de reaccionar con varios constituyentes nucleares. Estos anticuerpos pueden ser encontrados en el LES y en una variedad de otros desórdenes, pero casi invariablemente, el suero de pacientes con LES contiene anticuerpos antinucleares, igual que un número significativo de pacientes con lupus discoide.

Existen muchos métodos de detección. La técnica de fluorescencia es la más usada. Hay varios tipos de núcleos celulares que se usan como antígenos: leucocitos humanos, tejidos tumorales, hígado de ratón.

El suero test se incuba con el sustrato en una lámina de vidrio; el exceso se lava y se le coloca globulina inmune antihumana marcada con fluoresceína. Una preparación positiva aparece como una de los siguientes tipos morfológicos de fluorescencia nuclear, cuando se usa hígado de rata o de ratón; homogénea o difusa; moteada, puntiforme o nucleolar y linear o membranosa.

El tipo homogéneo o difuso es el más común. Refleja anticuerpos contra ADN y nucleoproteína. La moteada o puntiforme, probablemente refleja anticuerpos contra una proteína salina soluble del núcleo. ARN nuclear puede ser el antígeno para la forma nucleolar, que es la que se observa en escleroderma y ocasionalmente en LES. La forma linear o membranosa, refleja un título alto de anticuerpos contra ADN y se observa en pacientes seriamente enfermos con LES. Diluciones del suero pueden alterar el modelo o forma observada en los test de inmunofluorescencia. La actividad del factor antinuclear puede ser demostrada en inmunoglobulinas de tipo G, M y A y en las cuatro subclases de Ig G. (1, 3, 4, 7, 29, 44, 61, 63).

Fluorescencia falso-positiva contra toxoplasma ocurre en pacientes con LES con anticuerpos antinucleares con títulos altos. Las determinaciones del factor antinuclear y de otras técnicas inmunofluorescentes, pueden ser cuantificadas si ciertas características de los conjugados se estandarizan como, por ejemplo, su potencia de antiglobulina, su concentración de fluoresceína y su concentración de proteína. La prueba de anticuerpos antinucleares, puede ser más sensitivo, pero menos específico que el análisis de célula LE (41, 53, 74).

El examen de células LE positivo rara vez ocurre en pacientes con anticuerpos antinucleares negativos (63, 74).

Reacciones específicas con ADN y ARN pueden ser altamente diagnósticas. Han sido estudiadas por fijación del complemento, inmunodifusión, radioinmuno-electroforesis y por el ensayo de puntos e inmunofluorescencia de ADN. El método de Farr de precipitación del sulfato de amonio es muy específico y muy sensible. Anticuerpos contra ADN se encuentran de un tercio a dos tercios, en sueros de pacientes con LES y son altamente específicos. Pacientes con enfermedades clínicamente similares,

artritis reumatoidea y escleroderma, no tienen actividad anti-ADN. También se encuentran valores normales en lupus incudido por drogas, lupus discoide y hepatitis lúpica. Parece existir una correlación entre título de anticuerpos anti-ADN y actividad de la enfermedad; sin embargo, el factor de la producción de estos anticuerpos y las razones de su especificidad son oscuros (7, 26, 28, 29, 83).

En muchas enfermedades de aberración inmunológica, incluyendo lupus eritematoso, se encuentra la reagina de Wasserman. Aproximadamente un 10% de pacientes con LES tienen crónicamente, reacciones falso-positivos contra sífilis, con elevación persistente de los títulos de VDRL y test de anticuerpos fluorescentes absorbidos negativos (FTA-ABS); sin embargo, se observa una falta de fluorescencia en el test de FTA-ABS, que puede ser diagnóstica (11, 39, 40, 47, 50).

Los niveles de inmunoglobulina sérica son particularmente características en el LES: Ig G, A y M, están ligeramente elevados, excepto en presencia de nefropatía con pérdida de proteína.

Las medidas de todo el complemento y componentes del complemento, han sido aplicadas al estudio del LES. El complemento sérico está generalmente bajo en pacientes con LES activo, especialmente en presencia de nefritis lúpica. Pacientes con LES activo tienen bajo C1, incluyendo C1q y C1s, C4, C2, C3 y todo el C con nivel normal de C5. Una baja considerable del C4 con relación a los otros componentes, es característica del LES. Mientras la inactivación de complejos antígeno-anticuerpo es probablemente el factor primario, otros mecanismos que disminuyan los niveles de complemento pueden ser la causa. Es raro encontrar complemento sérico alterado en lupus discoide o en otras enfermedades. Petz et al, reportaron que en líquido cerebrospinal hemolítico, los títulos de C4 son un examen sensible para el estudio del LES en el SNC y no son reflejo de los valores séricos (83).

Estimación del complemento del LCR, es de gran valor práctico en el manejo de pacientes con posible LES del SNC.

Existe el nuevo método de detección de anticuerpos ADN nativos en el LES: el método de determinación rápida y cuantitativa con membrana de nitrocelulosa que detecta complejos

de proteína ADN. Un técnico puede procesar 30 muestras en 3 horas. Como en el método de sulfato de amonio precipitado, este nuevo método, detecta primariamente interacción del ADN con anticuerpos y no depende de reacciones secundarias como la fijación del complemento o precipitación. Teóricamente, la alta sensibilidad puede hacerse aún mayor, aumentando la concentración de ADN en la mezcla de incubación, o usando ADN de una actividad específica alta y peso molecular (1, 3, 61, 67, 83).

Histopatología:

El sitio de la biopsia y el tiempo de la misma, debe ser considerado cuidadosamente. Por ejemplo, en el LE discoide de la cara, la biopsia no debe hacerse después de un período de exposición al sol porque se encontrarán cambios histológicos en una dermatitis actínica, incluyendo vacuolización de algunas células de prickle, paraqueratosis y cambios de eccema secundarios. Lo mismo sucede cuando el paciente está usando estimulantes locales como queratolíticos (19, 51, 83).

En LES, las lesiones purpúricas no mostrarán los cambios patognomónicos. Como regla, las biopsias deberán hacerse hasta que las lesiones tengan de 4 a 6 semanas de iniciadas. Son buenas para diagnóstico siempre que no tengan otra irritación.

Los primeros cambios patológicos consisten en dilatación de vasos sanguíneos y linfáticos en la parte superior del cutis, con edema de la pared de los vasos y extravasación de leucocitos y luego linfocitos y monocitos. Puede haber extravasación de eritrocitos de los capilares dilatados. Esta etapa no es diagnóstica. Cambios típicos: hiperqueratosis de la capa córnea sin paraqueratosis, ocurren no sólo en los folículos pilosos y conductos sudoríparos; independientemente, puede haber preservación o adelgazamiento de la capa granular asociada con acantosis de las áreas adyacentes y áreas de atrofia de la epidermis; hay un grado variable de licuefacción en la capa de células basales; un infiltrado perivascular, linfocítico en los apéndices dérmicos; dilatación de los capilares superficiales y linfáticos; cambios de edema en el cutis; y destrucción del tejido elástico donde ocurre el infiltrado. Hay también un número variable de melanófagos. Raramente se ven cambios hialinos u obliterativos en las paredes de los vasos

profundos. En años recientes, se ha hecho énfasis en el aumento de la membrana basal como se observa en preparaciones con PAS. Puede haber también eosinófilos en el infiltrado, los llamados cuerpos de Civatte. Se encuentran también el líquen plano; tienen una distribución punteada. Con el colorante Azul Alcian, se encuentran reacciones positivas ante la presencia de mucina y mucopolisacáridos, sin embargo es dudosa la prueba (17, 51, 83).

El concepto de degeneración hialina y fibrinoide, como cambio fundamental en el Lupus eritematoso, ha sido sostenido por muchos.

Inmunofluorescencia directa:

Es lo más usado para diagnosticar el LE. Se empezó a usar en 1957. Se demostró Gamma globulina en las lesiones renales y esplénicas. Aplicando la técnica de inmunofluorescencia a lesiones de la piel, numerosos estudios han demostrado la presencia de inmunoglobulinas, predominantemente Ig G y complemento, en la región de la unión de dermis con epidermis, en lesiones de LE. Hay muchas revisiones de la metodología. Los modelos de inmunofluorescencia en el LE cutáneo, son característicos. Se han descrito modelos homogéneos y granulares.

En LES, las bandas pueden verse en piel clínicamente sana, como en áreas clínicamente enfermas; en el LE discoide sólo se ven en las lesiones enfermas. Anticuerpos contra la membrana o complejos antígeno-anticuerpo circulante debidos a antígenos exógenos o endógenos pueden ser los responsables de la deposición.

La deposición dermo-epidérmica de inmunoglobulinas se encuentra en todas las lesiones cutáneas de LE y pueden ser de gran ayuda para diferenciar LE de erupciones a drogas, erupciones polimórficas a la luz, infiltrado linfocítico de Jassner y líquen plano. El examen es de gran valor para confirmar el diagnóstico de LES en un paciente sin lesiones cutáneas. La presencia de banda en piel clínicamente sana, sugiere una gran severidad de la enfermedad. No hay correlación directa entre títulos de anticuerpos antinucleares y la intensidad de la banda.

Están generalmente presentes después de terapia con esteroides.

Deposición dermoepidérmica secundaria a deposición de inmunoglobulinas ha sido reportada en rosácea, telangiectasia facial y dermatomiositis. Regularmente se observa en la porfiria cutánea tarda; y marcada dermoepidérmica y fluorescencia vascular en la protoporfiria eritropoyética. El complemento no está presente en las porfirias. Cuerpos "ovoides hialinos" se encuentran en las regiones papilares subepidérmicas y epidérmicas en el LE. Estos no son específicos del LE y son frecuentemente observadas en otras enfermedades, particularmente líquen plano y dermatomiositis. Ueki, ha postulado que los cuerpos hialinos pueden originarse de las células epidérmicas y de la membrana basal. Estos agregados en el LE, pueden bien corresponder a los cuerpos de hematoxilina. Deposición de factores del suero, en las paredes de los vasos, puede observarse. En pacientes con vasculitis cutánea y LE, Ig G se ha demostrado en los vasos atacados en 10 de 12 pacientes y C 3 se ha visto en 9 de 12.

En pacientes con crioglobulinas y vasculitis de LE, depósitos de inmunoglobulinas de la misma clase a las encontradas en las crioglobulinas, puede demostrarse en los vasos afectados. El uso de peroxidasa del rábano y caballo como una alternativa a la fluoresceína para el marcar inmunohistoquímicamente en el estudio del LE, ha sido de mayor valor (7, 17, 19, 34, 32, 51, 59, 69, 73).

Microscopio electrónico:

Cambios en la zona dermo-epidérmica del LE cutáneo, ha sido estudiado con este tipo de microscopio. Los cambios notados fueron no específicos, y en las lesiones tempranas, los cambios fueron mínimos. Los desmosomas y tonofibrillas fueron normales. Una membrana basal aparentemente normal se nota a lo largo de la capa de células basales y una zona traslúcida entre la membrana basal plasmática y la basal que aparece sin cambio. En las lesiones crónicas, hay desintegración y necrosis de citoplasma de las células basales. La lámina basal en la unión dermo-epidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos están multiplicados o laminados.

Utilizando Ig G antihumana conjugada con ferritina, los anticuerpos pueden ser localizados arriba de la lámina basal. Alrededor de las fibras de colágeno y próximos a ellas, entre los pequeños vasos y cerca de la unión dermo-epidérmica, se ven depósitos fibrinoides densos a electrones, presumiblemente

complejos antígeno-anticuerpo. Algunos de estos son Anti Ig G marcados con ferritina conjugada (19, 43, 83).

Pruebas en piel:

Muchos investigadores han descrito hipersensibilidad retardada como reacción a las inyecciones intradérmicas de leucocitos autólogos y homólogos en el LE. Este concepto ha salido de la observación clínica de esta reacción en un paciente con LES que recibía inyecciones de leucocitos como terapéutica. Refinamientos en la técnica han llegado a la utilización de pruebas cutáneas usando los tres mayores constituyentes del núcleo: ADN, nucleoproteína e histona. Ores y Mandel, creen que el test de ADN es bastante específico para el LES, más que los otros. Otros investigadores lo consideran poco válido. Hay una gran correlación entre prueba positiva a ADN, anticuerpos antinucleares positivos y la presencia de un proceso de LES agudo con nefritis lúpica. Células LE han sido demostradas en el sitio de lesión de pacientes con ADN positivo en test cutáneo (7, 15, 17, 25, 36, 44, 52, 55, 59, 69, 73).

LE inducido por drogas:

Las drogas se han relacionado con el apareamiento del 3 al 12% entre 1,193 casos bien investigados de LES. Frecuentemente es incierto definir cuando el síndrome es inducido por drogas, o cuando la droga ha descubierto un LES latente. Cuando es inducido, generalmente desaparece al retirar la medicación. Clorhidrato de procainamida, ha sido el más frecuentemente y el más aceptado, como inductor del LES. También la Hidralazina que puede persistir con cambios en anticuerpos, por hasta 5 años después de desaparecidos los signos clínicos. El Lupus de procainamida difiere de la enfermedad idiopática por la baja incidencia de ataque renal y cutáneo por ausencia de anticuerpos anti ADN y por ausencia de disminución del complemento sérico. Se ha descubierto también en Hidantoínas, Trimetadiona e Hidracida del ácido isonicotínico (INH). También se ha observado en tratamiento con contraceptivos, lo mismo en el ácido para-amino-salicílico, griseofulvina, metilthiouracil, penicilina, fenilbutazona, propilthiuracil, sulfato de estreptomycin, reserpina, clorpromazina, metilsergida, sulfametoxina, sulfametoxipiridazina y tetraciclina. También en drogas nuevas como la metildopa y el

anticonvulsivante ethosuximide.

Hay seis casos de hepatitis lupoide secundaria a un laxante: el oxyphenisatin. La lista es de unas 35 drogas (6, 10, 22, 31, 66, 72, 83).

Clínicamente la enfermedad inducida difiere de la "espontánea" por el daño renal que en la primera es poco común y menos severa. Los hallazgos de laboratorio pueden ser los mismos. Algunos de las pruebas efectuadas en estos pacientes para detectar hipersensibilidad retardada celular; usando tubos capilares, técnica de inhibición de migración de leucocitos, ha demostrado hipersensibilidad celular al ADN (como en el LES espontáneo) y en algunos casos a la droga que indujo la enfermedad.

Las teorías postuladas al respecto son:

1. Enfermedad previa no investigada ni determinada.
 2. Predisposición genética (diatesis) que es estimulada por factores ambientales (luz) o drogas.
 3. No hay predisposición pero la droga produce:
 - a) Alteración del metabolismo del colágeno,
 - b) Interacción con algunos virus y los altera, produciendo cambios en las características del huésped;
 - c) Cambios inmunológicos por otros mecanismos: Modificando la antigenicidad de núcleo proteínas (hidralazina); reforzando la antigenicidad del ADN circulante (procainamida); actuando como hapteno, combinándose con constituyentes celulares y formando nuevos antígenos que pueden inducir sensibilización linfocítica y luego muerte celular con liberación de ADN; lesionando la pared celular y provocando liberación de antígenos nucleares.
- El manejo del LE inducido se puede resumir en: discontinuar la droga, usar otra (antibióticos, antiarrítmicos) usar esteroides después de suspender la droga, y esta puede usarse nuevamente semanas o meses después; si no hay otra droga como alternativa debe usarse la dosis terapéutica mínima asociada con esteroides (31).

Embarazo y Lupus eritematoso:

El clínico, frecuentemente tiene que discutir el problema de embarazo y LES. Algunos puntos deben quedar claros: Existe un aumento en el porcentaje de abortos y prematuros. La fertilidad no es afectada, pero la tasa de abortos es el doble que el de la población normal. Los niños nacidos a término, generalmente no están afectados de la enfermedad. El factor de LE y los anticuerpos antinucleares maternos pueden pasar a la placenta, pero desaparecen permanentemente a la edad de 4 meses. Sin embargo, recién nacidos de madres con LES, pueden mostrar el cuadro discoide. La enfermedad de la madre, puede permanecer igual, exacerbarse o tener remisión durante el embarazo. Comúnmente hay un efecto deletéreo. El aborto puede estar indicado si hay exacerbación intensa con compromiso renal grave. Las exacerbaciones, cuando ocurren, suelen generalmente acontecer en el tercer trimestre o en el postparto. El tratamiento con esteroides en dosis bajas, tiene poco o ningún efecto sobre el feto. Estes y Larson creen que las pacientes con LES sin daño renal, pueden tener embarazo durante un período de remisión, sin embargo la incidencia de muerte fetal es alta debida a vasculitis y degeneración placentaria (17, 19, 37, 48, 51, 71, 83).

Síndromes semejantes al LES:

Hay cuatro síndromes semejantes al LES: la del lupus provocado por fármacos, ya descritos, 2o. el lupus discoide, 3o. la artritis reumatoidea con células LE y 4o. la hepatitis lúpica. Las cuatro deben diferenciarse del LES por las diferencias inherentes en cuanto al pronóstico y a la asistencia.

El Lupus discoide: las lesiones discoides no son típicas del LES. Sin embargo, las lesiones discoides, pueden presentarse previamente en casos de LES, por lo que es conveniente observarlos regularmente y prevenir sus complicaciones.

Las artritis reumatoideas con células LE: las células LE ocurren en un 25% o menos, de pacientes con este tipo de enfermedad. Generalmente presentan lesiones deformantes no presentes en el LES. En algunos casos se ha relacionado con la administración de sales de oro.

La Hepatitis lúpica se ha descrito en mujeres jóvenes. Las

manifestaciones son las de una hepatitis activa crónica. Pueden observarse células LE, anticuerpos antinucleares y disminución de la concentración sérica de complemento. En algunos casos se conoce la etiología. Pueden también aparecer manifestaciones de LES: sin embargo, la nefritis es rara. La biopsia hepática revela zonas de necrosis e infiltrado notables con células plasmáticas a diferencia de los cambios inespecíficos mínimos que de cuando en cuando se ven el LES. En estos casos siempre predomina la manifestación hepática (17, 19, 51, 83).

Curso:

Generalmente el Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad crónica. Hay casos de progreso fatal y rápido. Clínicamente empieza en grupos jóvenes, pero puede ocurrir en la sexta década o después. Hay numerosos reportes de pronóstico. En 299 casos de pacientes, Kellum y Haserick reportaron que el 89% vivían después de un año y 69% después de 5 años.

En estudios de la Clínica Mayo, la media de sobrevivencia fue de 8 a 9 años, en todos los grupos. Otro estudio de 520 pacientes de todas las edades, reveló que el 26% había muerto después de 10 años.

Las dos principales causas de muerte son: fallo renal progresivo y arteritis del sistema nervioso central que producen convulsiones, psicosis, coma y muerte. Antes de la era antibiótica la causa de muerte más común era la neumonía bacteriana (19, 24, 42, 83).

Manejo:

Se ha usado el término manejo y no se usó el término tratamiento; el primero implica el problema total del paciente, el segundo, puede tomarse como si existiera una droga específica para la enfermedad. No existe hasta ahora una terapia específica.

En la historia del tratamiento, es oportuno mencionar aunque sea en forma general:

1. La timectomía, efectuada sin ningún beneficio, al igual que la esplenectomía.

2. Se han usado drogas como: tuberculina, sales de oro, bismuto y arsénico, sulfas, penicilina, estreptomina, aureomicina, cloramfenicol, ácido para amino benzoico, vitamina B₁₂ y autohemoterapia. Con resultados variables. (19, 83).

I Lesiones cutáneas:

Las lesiones del LES pueden desaparecer espontáneamente, permanecer mínimas, o progresar produciendo esfacelo y desfiguración. La terapia debe ser tan conservadora como sea posible. Un error común es tratar excesivamente a pacientes con manifestaciones cutáneas mínimas. En una pequeña parte de pacientes, las lesiones cutáneas pueden progresar a enfermedad sistémica grave (24, 83).

Pacientes con fotosensibilidad como factor precipitante, deben evitar la exposición excesiva al sol o a lámparas que emitan radiación similar. La fotosensibilidad puede ser determinada por historia, pero las pruebas para la misma son de gran ayuda. Deben usarse cremas absorbentes de rayos ultra violeta. El uso de corticoesteroides locales en cremas o ungüentos es la más simple y efectiva terapia, particularmente para placas eritematosas iniciales. Oclusión con plástico aumenta la absorción de la medicación y por consiguiente el beneficio. Corticoesteroides intralesionales pueden ser de gran ayuda en lesiones refractarias. La excisión quirúrgica no debe usarse, porque las lesiones vuelven a desarrollarse en las mismas regiones. La terapia con antimaláricos se usa frecuentemente en pacientes adultos con lesiones cutáneas. La decisión de cuándo usarlos, es el problema más difícil en el manejo. Si la enfermedad no se controla con terapia local y es significativa, los antimaláricos, incluyendo el difosfato de cloroquina, sulfato de hidroxiclороquina y la quinacrina, pueden usarse. Cada uno tiene sus desventajas y ventajas. Algunas lesiones responderán a uno de ellos, pero no a otro.

El sulfato de hidroxiclороquina es más seguro que la cloroquina; sin embargo, su efectividad es correspondientemente menor.

No ha sido reportado que la Quinacrina cause lesión en la retina, pero el tinte amarillo que produce en la piel es su mayor desventaja. Se dan inicialmente una o dos tabletas (100-200 mg).

la dosis se disminuye cuando el paciente responde. Frecuentemente una o dos tabletas de quinacrina (100-200 mg) semanales controlarán la enfermedad.

Los efectos no deseados de los antimaláricos incluyen: trastornos gastro-intestinales, prurito, leucopenia, trombocitopenia, miastenia, ciclopegia, cambios pigmentarios de la piel, pelo, uñas y paladar duro. Los cambios oculares incluyen queratopatía reversible y retinopatía irreversible. Examen oftalmológico, incluyendo lámpara de hendidura y fondo de ojo, debe hacerse antes del tratamiento y cada tres meses durante el tratamiento, por lo menos.

Estudios de sangre y orina son precauciones rutinarias. Los corticoesteroides orales y los citotóxicos pueden ser de algún beneficio de lesiones cutáneas extensas, pero deben usarse sólo en circunstancias especiales (17, 19, 24, 45, 83).

II. Enfermedad sistémica:

No hay agentes específicos y el tratamiento sólo depende del sistema afectado y de la severidad clínica de las manifestaciones. El manejo de un paciente seriamente enfermo, es preferible hacerlo en equipo. Cada miembro del mismo contribuirá con su conocimiento específico. Al igual que en el manejo de las lesiones cutáneas, debe evitarse la exposición excesiva al sol. No se ha logrado determinar la cantidad que produce daño, pero ésta se puede cuantificar a partir de exposiciones repetidas y progresivas en el mismo paciente. El reposo es importante. La fatiga excesiva debe evitarse, aún en enfermedad con moderada actividad. Debe hacerse un descanso de una o dos horas todas las tardes. Las infecciones deben ser tratadas rápida y adecuadamente. Las reacciones a drogas son comunes. La terapia que se use debe ser conservadora. Transfusiones sanguíneas sólo deben usarse en situaciones extremas. Es bien conocido que alteraciones emocionales pueden también producir exacerbaciones. Debe finalmente evitarse: las vacunas sobre todo en pacientes con manifestaciones de enfermedad activa y el contacto con sustancias inmunógenas, como cosméticos, colorantes de pelo, etc. (19, 68, 83).

Si el problema, por ejemplo, se tratara de falsos positivos para sífilis, en un paciente con células LE y asintomático, no hay

terapia específica, excepto observación periódica. Si la manifestación principal es una artritis, puede controlarse con salicilatos y reposo. Si además hubiera presencia de lesiones cutáneas, debe iniciarse tratamiento con antimaláricos. Si éstos fallaran en controlar la enfermedad y además hubiera lesión neurológica o renal, puede iniciarse terapia con esteroides. Y si finalmente no hubiera respuesta a éstos, debiera entonces usarse antimetabolitos o inmunosupresores. Esta es una forma muy general de describir el tratamiento (a veces imposible de seguir con un paciente), pero es clara al indicar que es necesario guiarse clínicamente en múltiples intentos y proceder en forma progresiva con drogas más efectivas pero quizá más peligrosas (19, 83).

En general, el tratamiento debe enfocarse hacia:

1. Disminuir la inflamación, ya en progreso debida a complejos circulantes y a fijación de complemento.
2. Convertir en mínima o negativizar, la producción de antígenos anti-ADN.
3. Prevenir la liberación de ADN de los tejidos del paciente.
4. Prevenir la unión de anti-ADN con su antígeno ADN (68).

Salicilatos:

La incidencia de remisión en LES tratado con reposo y salicilatos es del 39% de los pacientes. Se desconoce la importancia de cada uno de estos factores. Sintomática y objetivamente, no hay duda acerca de los beneficios derivados de la terapia con sólo salicilatos.

Es frecuente encontrar pacientes con intolerancia a la aspirina debida a gastritis, pero son raras las alergias a la misma. La terapia debe ser con la dosis terapéutica mínima que alivie, aunque algunos la recomiendan hasta conseguir salicilismo y luego disminuirla sólo para obtener salicilismo leve a moderado, así como dar la medicación con intervalos que evite molestias gástricas. Son útiles las preparaciones con cubierta entérica y buffer.

La dosis usada varía entre 4 y 8 gm de aspirina al día. Por la

posibilidad de hemorragia gastrointestinal, debe hacerse frecuentemente control de guayaco en heces. Esto debe ser de rutina también en pacientes con tratamiento de butazolidina o esteroides.

Casi todos los pacientes responden a salicilatos, si se espera el tiempo suficiente. De aquí, que no debe asociarse a esteroides hasta que se considere la situación crítica, sin embargo, es bien conocido que en pacientes con necesidad de terapia con esteroides, los salicilatos y antimaláricos ayudan a disminuir la dosis de los primeros (2, 8, 9, 19, 68, 83).

Además de salicilatos, se ha usado con buenos resultados, indometacina y butazolidina para el alivio de las manifestaciones articulares (19).

Antimaláricos:

El radical activo de los antimaláricos, en el tratamiento de LES, se supone que es el 4-aminoquinolina. Todos son solubles en agua y se absorben bien por el tracto gastro-intestinal. Se consigue su mayor concentración sérica entre las 3 y las 12 horas. Sin embargo, su eliminación por vía renal, es lenta, pero aumenta con acidificación de la orina de 10 a 25 veces más, al contrario, disminuye con la alcalinización. Se almacena en hígado, bazo, pulmones, suprarrenales y su concentración en estos órganos puede ser de 6,000 a 20,000 veces su concentración sérica. Se acumula también en córnea, retina, esclerótica, piel y menos en otros.

Su mecanismo de acción se supone que sea:

1. Filtración de luz (radiación ultra violeta)
2. Inhibición de anticuerpos
3. Antiinflamatoria: estabilizando los lisozomas y las membranas de ellos, provocando disminución de la respuesta enzimática (hialuronidasa, colinesterasa) e inhibiendo la adenosina y bloqueando las nucleoproteínas.

Se ha creído que mucho de la respuesta sea debida a un efecto tóxico no específico, desconocido.

En general, se usan cuando hay lesiones cutáneas o cuando los salicilatos y reposo han fallado en controlar la enfermedad. Se ha observado que tienen efecto sinérgico con la aspirina. Su uso permite disminuir la dosis de esteroides. La prednisona se disminuye hasta 15 o 20 mg al día, cuando se le asocia con cloroquina de 500 a 750 mg diarios.

Sus efectos tóxicos varían: desde cambios en pigmentación de piel y mucosas, retinopatía, hasta agranulocitosis. Por lo tanto, su uso debe ser bien controlado con exámenes periódicos de fondo de ojo, sangre, orina, etc., para prevenir cambios que pueden llegar a irreversibles.

Por dos meses, se han usado dosis hasta 2,000 mg de quinacrina diarios, con resultados variables según la severidad de la enfermedad. Se ha observado que en cuanto menos es la lesión sistémica, las manifestaciones cutáneas son mayores y viceversa. Los antimaláricos se han usado con buenos resultados en el tratamiento de enfermedad sistémica aún cuando no haya manifestaciones cutáneas.

Es frecuente la exacerbación de las manifestaciones al discontinuar la medicación. Esto se ha observado no sólo en el caso de los antimaláricos, sino también con esteroides e inmunosupresores.

Las dosis usuales son:

Medicamento	Presentación (mg)	Dosis diaria (mg)	Dosis equivalente (mg)
Quinacrina	100	100-300	100
Cloroquina	250	250-750	250
Hidroxicloroquina	200	400-1600	400
Amodiaquina	200	200-600	200

(13,19,45,51,80).

Corticoesteroides:

Los corticoesteroides se usan como unos potentes antiinflamatorios, que actúan suprimiendo la inflamación causada

por la deposición de complejos y la fijación de complemento. Estos agentes también disminuyen el título de anticuerpos antinucleares. Adicionalmente, su administración provoca desaparición de los anticuerpos anti-ADN y un aumento de los niveles séricos de complemento, sugiriendo que los complejos circulantes ya no se están fijando en los tejidos (13, 51, 76).

Se acostumbra su uso en dos tipos de pacientes: el primero es el que tiene una enfermedad moderada, con síntomas no controlados por terapia "conservadora". Se inicia tratamiento con dosis bajas (2.5 a 5 mg) de prednisona al día, agregado a los salicilatos y antimaláricos. El segundo es el paciente agudamente enfermo, en el que se inician en dosis altas, "agresivas" y suele no usarse otra terapia asociada.

La prednisona ha sido el más usado y probablemente la droga de elección. El uso de uno u otro esteroide, debe identificarse con las menores o mayores indicaciones: retención de agua, apetito, efectos cutáneos secundarios, intolerancia, dosis y hasta el costo del mismo. Se prefiere la administración oral a la parenteral. Una dosis dividida es esencial en el paciente agudamente enfermo, ya que los niveles séricos disminuyen en 6 horas. Por esto, la administración se hace en 4 dosis iguales.

Una dosis de 60 mg de prednisona (o sus equivalentes) por día, es adecuada para casi todos los pacientes agudamente enfermos, con la excepción de los que tienen lesión del SNC. La fiebre cede entre 24 y 48 horas; la artritis entre 2 y 3 días; la pericarditis o pleuritis, en una semana. Las anormalidades de laboratorio toman más tiempo en convertirse en normales.

En cuanto el paciente está afebril y las manifestaciones clínicas de la enfermedad desaparecen, el médico está obligado a considerar una reducción de la dosis de esteroides. La presencia de anemia, trombocitopenia o leucopenia debe ser considerada como evidencia de actividad de la enfermedad y los esteroides deben continuarse o aún aumentarse. Un aumento del complemento sérico y una disminución del título de anticuerpos antinucleares, son indicaciones positivas de que la enfermedad está siendo suprimida.

Los esteroides deben disminuirse paulatinamente. Existen

muchas formas. Algunos recomiendan disminuir 2.5 mg de prednisona cada dos días, hasta llegar a 30 mg. Se controlarán al mismo tiempo, por lo menos semanalmente, la eritrosedimentación, número de glóbulos blancos, hematocrito, anticuerpos antinucleares y complemento sérico. Si hay exacerbaciones, la dosis debe aumentarse a la última en la que el paciente estaba asintomático y sin manifestaciones de laboratorio de actividad de la enfermedad.

Cuando se llega a 30 mg de prednisona al día, el paciente puede egresar del hospital, si no ha egresado aún, y debe continuarse la disminución del tratamiento, pero más lenta que al inicio, ya que las exacerbaciones de la enfermedad, cuando el tratamiento se disminuye de 30 mg a 15 mg., es muy alta.

Para disminuir al llegar a la dosis de 30 mg., se recomienda: continuar con 30 mg., en los días alternos y 27.5 mg., los otros días. Al final de la semana, se hace una nueva evaluación y si no hay signos de actividad de la enfermedad, se inicia con 27.5 mg., en los días alternos y 25 mg., en los días intercalados. De esta manera se continúa hasta conseguir una dosis que se ajusta individualmente.

Al llegar a la dosis de 15 mg., que no es la ideal, debe intentarse todavía disminuirla en 1 mg., por semana, hasta lograr discontinuar o suprimir la droga de ser posible. Esto implica además que el paciente se le puede seguir con menos frecuencia.

En los casos en que el tratamiento es por largo tiempo, los efectos secundarios (cara de luna, edema, hirsutismo, etc.) disminuyen al llegar a una dosis de menos de 15 mg., diarios. Es importante decirle al paciente que su estado regresará a su apariencia previa.

Cuando la dosis de esteroide se ha disminuido hasta 40 mg., (prednisona), es posible que ésta sea administrada una vez al día, con sus consiguientes ventajas. De este modo, se disminuye además la incidencia de úlceras gástricas, pero no las manifestaciones cutáneas. Las manifestaciones gastrointestinales pueden evitarse en la mayoría de pacientes, usando antiácidos, leche y dieta de varios tiempos (19, 63, 83).

En algunos casos es necesario usar dosis muy altas de

esteroides, por ejemplo hasta más de 2,000 mg., diarios de cortisona o sus derivados. Esto se ha hecho por un tiempo muy corto. No existen estudios bien documentados de la ventaja de este tratamiento (19).

La nefritis lúpica focal, que se presenta con hematuria, proteinuria, sin hipertensión, insuficiencia renal o síndrome nefrótico, responde bien a terapia con esteroides en dosis moderadas (40-60 mg.) de prednisona. Generalmente este tipo de nefritis no progresa.

En pacientes con nefritis lúpica difusa, existe hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva. Usualmente se mejoran con la terapia descrita, pero mueren de 2 a 2 1/2 años después de insuficiencia renal. No se usa en estos casos grandes dosis de esteroides, si hay ausencia de manifestaciones clínicas o serológicas. Si se hace necesario, deben usarse dosis de 60 a 100 mg., de prednisona.

En casos de nefritis lúpica membranosa, no se usa actualmente esteroides. Son indicación de terapia con inmunosupresores (63).

Antimetabolitos e inmunosupresores:

La literatura al respecto sobre el tratamiento del LES, ejemplifica las extraordinarias dificultades que se tienen al juzgar el valor de la terapia inmunosupresiva. Las variaciones en la severidad de la enfermedad, la variedad de síndromes clínicos que ocurren en el LES y los estudios, no bien controlados, lo hacen aún más difícil.

Sin embargo, es claro que el pronóstico de los pacientes con LES ha mejorado. Quizá atribuible al diagnóstico temprano y al tratamiento con esteroides. El uso de inmunosupresores no influencia la sobrevida; pero la mitad de los pacientes que los reciben están en estado "terminal".

Hay numerosos reportes de mejoría clínica y de laboratorio en pequeños grupos de pacientes tratados con citotóxicos. Se ha concluido que el tratamiento no correlaciona satisfactoriamente la mejoría clínica y los cambios en pruebas de laboratorio. Su uso por consiguiente es sólo sintomático. Resultados "satisfactorios" se

MATERIAL Y METDOS

han encontrado en pacientes tratados con metrotrexate y "mejoría sintomática" con uso de azathioprina. La mayoría de investigadores han usado esteroides asociados a inmunosupresores, lo que hace que los resultados sean difíciles de analizar e interpretar. Por lo general, de ellos se echa mano, cuando los esteroides han fallado (78, 79).

En un estudio controlado, doble ciego, se usó ciclofosfamida en 13 pacientes con nefritis lúpica y en 6 pacientes, al azar, placebo. Además las pacientes estaban con terapia de prednisona 30 mg., al día. Se analizaron seis parámetros de la actividad de la enfermedad: proteinuria, sedimento urinario, depuración de creatinina, anticuerpos anti-ADN, niveles séricos de C 3 y signos de LES extrarrenal. Después de 10 semanas, 20% de los parámetros en los pacientes que recibieron placebo, se habían empeorado; en cambio 50% de los parámetros con indicación directa de lesión renal, al final del tratamiento, no eran sustancialmente diferentes en los dos grupos. Los investigadores concluyen en que no hay una manifestación de laboratorio que sea exacta y que los parámetros escogidos son arbitrarios. Sus resultados los describieron como "modestos" y recomendaron tener cautela en su uso (19, 78, 79).

Para concluir, dentro de este grupo, se han usado antimetabolitos (mercaptopurina y azathioprina); agentes alquilantes (ciclofosfamida e hidroclicloruro de mecloroetamina); antagonistas del ácido fólico (metrotrexate) (83).

Los efectos colaterales son múltiples. Se incluyen con mayor frecuencia infecciones virales, bacterianas y por hongos. Además infección por oportunistas, como toxoplasmosis (83).

Existe también exacerbación al suprimir la terapia con inmunosupresores, bien documentada en el caso de la azathioprina (76).

Para el presente trabajo, se analizaron los archivos clínicos de los Hospitales Roosevelt y Herrera Llerandi. En el Hospital Roosevelt, se revisaron 24 historias clínicas comprendidas desde 1962 hasta 1973. Todas estas están clasificadas con el diagnóstico de lupus eritematoso, según la Organización Mundial de la Salud. Los archivos recogen la casuística del Departamento de Pediatría y el de Adultos. 19 casos llenan todos los requisitos. 5 fueron descartadas; 3 por diagnóstico errado; 1 por haberse extraviado la papeleta; y el quinto, ignorado, por pertenecer a un grupo de registros que fueron incinerados en una actitud de alevosa inconsciencia.

Del mismo modo, en el Hospital Herrera Llerandi, se analizaron los ingresos al mismo, desde el 7 de agosto de 1963 al 7 de agosto de 1974. Se encontraron 8 casos de Lupus Eritematoso.

Para los efectos del análisis, se hizo un resumen de cada papeleta clínica, la cual fue tabulada después. Los datos extraídos fueron:

Sexo	fecha de ingreso	tratamiento previo y actual
edad	motivo de ingreso	
ocupación	síntomas	complicaciones
origen	signos	datos de laboratorio
residencia	tiempo de evolución de la enfermedad	autopsia
estado civil		

Los datos se tabularon en hojas de quince columnas y los porcentajes fueron efectuados con una calculadora electrónica Hewlett-Pakard y a partir de todos estos datos se efectuaron las tablas respectivas.

Se usaron comparaciones con otros estudios realizados en el

extranjero (19) y con el criterio para la clasificación de la enfermedad (11, 62).

La bibliografía fue obtenida, en gran parte, de fotocopias de artículos originales de Bibliotecas personales y en menor parte, de las Bibliotecas del INCAP y Facultad de Ciencias Médicas.

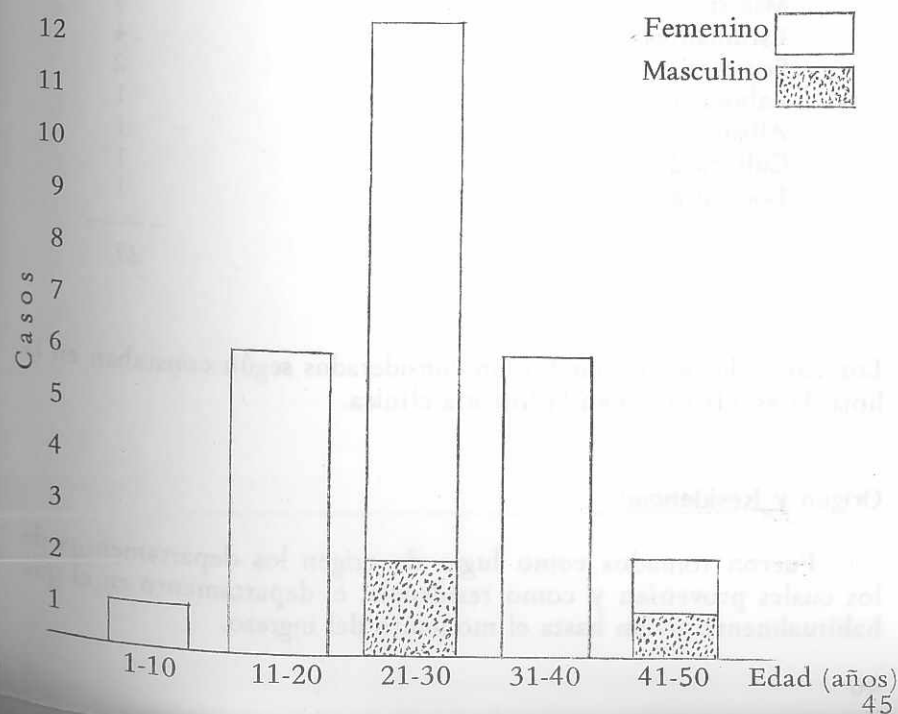
RESULTADOS Y DISCUSION

Edad y sexo:

Se analizaron 27 casos en total, cuyas edades fluctuaban entre 8 y 47 años.

Edad (años)	Sexo: M	%	F	%	Total	%
1-10	—		1	3.7	1	3.8
11-20	—		6	22.2	6	22.2
21-30	2	7.4	10	37.0	12	44.4
31-40	—		6	11.1	6	22.2
41-50	1	3.8	1	3.7	2	7.4
	3	11.2	24	88.8	27	100.0

Gráfica I



Estado Civil:

Se consideró para el efecto como casados a los unidos y como solteros a los viudos y divorciados.

	No.	%
Solteros	2	7.4
Casados	<u>1</u>	<u>3.8</u>
Masculino	3	11.2
Solteras	12	44.4
Casadas	<u>12</u>	<u>44.4</u>
Femenino	24	88.8

Ocupación:

	No. de casos
Oficios domésticos	13
Maestros	4
Estudiantes	4
Secretarias	2
Laboratorista	1
Albañil	1
Cultora de belleza	1
Locataria	1
	<u>27</u>

Los datos de ocupación fueron considerados según constaban en la hoja de estadística o en la historia clínica.

Origen y Residencia:

Fueron tomados como lugar de origen los departamentos de los cuales provenían y como residencia, el departamento en el que habitualmente vivían hasta el momento del ingreso.

Origen	No. de casos	Residencia	No. de casos
Guatemala	15	Guatemala	24
Quezaltenango	3	Quezaltenango	2
San Marcos	2	San Marcos	1
Santa Rosa	2		<u>27</u>
Jalapa	1		
Jutiapa	1		
El Progreso	1		
Retalhuleu	1		
Suchitepéquez	1		
	<u>27</u>		

Hay que tomar en cuenta que el Hospital Roosevelt es un Hospital General que recibe pacientes sólo de algunas aéreas y zonas de la capital y departamentos. El Hospital Herrera Llerandi es un centro privado.

Duración de la enfermedad:*

* Se tabuló hasta la fecha del último ingreso al hospital, partiendo del inicio de los síntomas. En algunos casos, la sobrevivencia ya sobrepasa actualmente los 12 años.

	No. de casos
Menos de 1 mes	1
Menos de 6 meses	9
Menos de 1 años	5
Menos de 2 años	2
Menos de 5 años	6
Más de 5 años	4

En los pacientes que fallecieron, el promedio de duración de la enfermedad, desde el inicio de los síntomas, fue de 40 meses.

Edad y aparición de la enfermedad:

Se compara en esta gráfica el promedio de aparición de la enfermedad en los casos estudiados, con series previas. (Tomado de la Ref. 19, pág. 139).

	Dubois 520 casos	Dubois 163 casos	Harvey 138 casos	Larson 200 casos	Tschen 27 casos
Prome- dio *	29.3	26.9	29	-----	25.9
Rango*	2-76	3-66	5-73	5-67	8-47
Años					

Causa de muerte:

Para el efecto, se tomó como causa de muerte, la causa directa del deceso (la que se colocó en este caso en el certificado de defunción). Se sabía sin embargo que todos además, padecían de lupus eritematoso sistémico.

Uremia	3
Insuficiencia cardíaca congestiva	2
Neumonía	1
Perforación úlcera gástrica	1
Septicemia	1
Anemia hemolítica	1

	6

Se efectuó autopsia clínica en 4 casos.

Los datos anteriores se comparan con otros estudios previos (Ref. 19, pág. 404).

- 1- 31 autopsias
2- 58 autopsias
3- 4 autopsias
* autopsia en todos

	DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS 1963		DUBOIS	
--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	--------	--

Manifestaciones más frecuentes:

1. Células LE	24	89
2. Artritis con dolor al movimiento	24	89
3. Fiebre	20	74
4. Pleuritis		
(dolor, frote, radiológico)	18	67
5. Rigidez articular	18	67
6. Leucopenia	17	63
7. Eritema facial		
(alas de mariposa uni o bilateral)	11	50
8. Lupus discoide	9	41
9. Proteinuria (más de 3.5 gm. en 24 horas)	8	30
10. Pericarditis (frote, EKG)	7	26
11. Trombocitopenia (menos de 100,000/mm ³)	6	22
12. Cilindruria	6	22
13. Alopecia	5	19
14. Derrame articular	5	19
15. Renómeno Raynaud	3	11
16. Fotosensibilidad	3	11
17. Convulsiones	3	11
18. Ulceración nasofaríngea	2	7
19. Falsos positivos para sífilis	2	7
20. Psicosis	2	7
21. Anemia hemolítica	1	4

* Los porcentajes fueron redondeados a su inmediato superior cuando pasaban de 5/10, o viceversa.

La artritis en general (dolor al movimiento, rigidez), fue la manifestación más prominente, seguida de fiebre, pleuritis, leucopenia, etc. Lo anterior va de acuerdo con estudios previos al respecto con variaciones mínimas por ser series mayores.

Datos de laboratorio:

1. Recuento de glóbulos blancos

	No.
menos de 2,000/mm ³	3
2,000 a 5,000	14
5,000 a 10,000	8
10,000 a 15,000	1
más de 15,000	1

Se observa claramente la leucopenia en todos los casos, sin embargo hay leucocitosis, sí hay infección asociada, pero menor que en sujetos normales.

2. Hemoglobina y Hematocrito.

Hg (gm %)	No.	Ht (%)	No.
0 — 5	1	10 — 20	7
5 — 7	4	21 — 30	7
7 — 10	10	31 — 40	12
10 — 13	9	41 — 50	1
13 más	3		

Es claro que la anemia no es el factor más importante, pero es frecuente encontrarla, generalmente se asocia a infección o hemorragia.

3. Sedimentación (mm / hora)

	No.
0 — 20	3
21 — 40	5
41 — 60	5
61 — 80	10
más 81	4

Casi la generalidad de los pacientes presentan una eritrosedimentación elevada, más de 40 mm/h representa casi un 70% del total. Puede no estar asociada con infecciones.

4. Fórmula Leucocitaria:

Eosinófilos:

	No.
0 %	10
1 - 3	12
más 3	5

En estos mismos casos, sólo en 7 se encontraron parásitos intestinales: Ascaris lumbricoides, 5; giardia lamblia, 3; quistes ameba hystolítica, 3; tricocéfalos, 2. En 4 casos existía asociación de 2 tipos de parásitos; y en 1 caso, 3 tipos.

Segmentados:

%	No.
Menos 20	1
20 - 60	9
más 60	17

Los datos de la fórmula son poco específicos del proceso. No hay ninguna correlación entre ellos, entre las manifestaciones o entre la gravedad de la enfermedad.

Linfocitos:

%	No.
Menos 10	5
10 al 20	6
más 20	16

5. Creatinina y Nitrógeno de urea séricos:

Creatinina (mg/o)	No.	N. de U.	(mg o/o)
0 - 1	6	10 - 20	7
1 - 2	12	21 - 60	3
más 2	7	61 - 80	2
		más 80	3

No fueron efectuados estos exámenes en todos los pacientes. Pero se nota una franca disfunción renal en los anteriores, y generalmente está relacionada con ataque renal y posterior muerte por Uremia o insuficiencia renal aguda. En dos casos se efectuó diálisis peritoneal y ambos fallecieron.

6. Albúmina en orina

	No.
menos 1 gm / litro	4
1 - 2 gm / litro	6
2 - 4 gm / litro	8
4 gm / litro o más	2

La albuminaria es un signo prominente. Usualmente tiene relación directa con los cambios renales manifestados por la creatinina sérica. No es raro que algunos pacientes presenten albuminuria por episodios más o menos pasajeros y que coinciden con períodos de remisión o exacerbación de la enfermedad.

7. Orina:

Leucocitos:

	No.
negativo	7
1 - 10 (campo 400 d)	16
11 o más	4

Células epiteliales

	No.
No hay	6
escasos	14
campos llenos	7

Eritrocitos:

	No.
menos 5 por campo	16
más de 5 por campo	11

Cilindros:

	No.
Presentes	5
Ausentes	22

La cilindruria es la parte quizá más importante del examen de orina. Sin embargo, fue reportada como negativa en un 80% de los casos. Es frecuente observar más de 5 eritrocitos por campo, signos de glomerulitis o glomerulonefritis. Existe estrecha relación entre estos datos y los anteriores.

8. Proteínas; Albúmina y Globulina séricas:

Proteínas totales (mg %)

	No.
Menos de 4	2
4 - 8	11
más de 8	2

Albúmina (mg %)

	No.
Menos de 3	3
3 - 5	8
más de 5	—

Globulina (mg %)

	No.
Menos de 3	3
3 - 5	7
más de 5	1

Es un examen de poco valor, excepto cuando hay pérdida en orina. Por lo general las proteínas totales están en los límites normales bajos (menos de 6 mg %) y existe una inversión de la relación, A/G. Se observa que la cantidad de albúmina y globulina es casi la misma.

9. Rayos X.

Normal	7
Neumotórax	1
Absceso pulmonar	1
Derrame	
unilateral	3
bilateral	4
Infiltrado difuso	1
Atelectasia	2
Bronconeumonía	3
Neumonía	5
Cardiomegalia	

Se efectuó estudio radiológico en sólo 22 pacientes de un total de 27. No es raro que presenten asociado 2 ó más signos radiológicos.

Un caso presentó neumotórax y absceso pulmonar secundario a embolias sépticas de *stafilococo aureus* que fue tratado con magníficos resultados. Predomina el infiltrado difuso que explica en algunos casos los síntomas del paciente: frote, dolor pleurítico, tos, fiebre. Se definieron de esta forma ya que incluye las neumonitis así descritas por el Radiólogo; pero no es raro encontrar síntomas con rayos X normales de tórax.

Pielograma:

Normal	6
--------	---

El pielograma es un estudio de poco valor en la enfermedad ya que no hay correlación entre este y otros datos:

Serie gastroduodenal:

Normal	2
várices esofágicas	1
úlcera bulbo duodenal	2

A menos que haya signos claros y síntomas en este sistema, el estudio no está indicado. En un caso coincidieron las várices esofágicas con úlceras en el bulbo duodenal, la paciente estaba en tratamiento con esteroides, presentó perforación de la úlcera con peritonitis asociada y falleció. A pesar del uso de esteroides es raro encontrar más patología secundaria.

10. Biopsia:

Renal:

Normal	3
Sospechosa	1*

* Diagnóstico no fue definitivo y pudiera corresponder a lupus eritematoso.

Piel:

Normal	1
Lupus	1

Músculo:

Miositis	1
----------	---

La biopsia es un examen que se efectúa en una minoría de casos. Es poco diagnóstica por sí sola.

Otras enfermedades asociadas:

Hipertiroidismo	1
T. B. pulmonar	2
Diabetes	1
Parasitismo intestinal	7
Desnutrición	4
Tromboflebitis	2
Ca in situ con displasia y metaplasia escamosa	1

Tratamiento:

1. Esteroides:

Hidrocortisona	2
Prednisona	17
Triamcinolona	4
Metilprednisolona	3
Betametasona	2

En un 90% de los casos se usaron esteroides y generalmente el más usado fue prednisona. Algunas veces se cambió a otro tipo debido a que presentaron reacciones al anterior o representaba más ventajas otro. No se pudo correlacionar el uso de alguno de ellos con la mayoría, efectos secundarios, duración del tratamiento.

2. Antimaláricos:

Hidroxicloroquina	5
Cloroquina:	7

Generalmente se usó alguno asociado a un esteroide.

3. Inmunosupresores y antimetabolitos:

Inmurán:	6
Endoxán:	1
Leukerán	5

Igualmente que los antimaláricos se usó asociado a un esteroide. No se pudo establecer tiempo de uso y reacciones secundarias.

4. Aspirina: 24 casos

Se usó tanto para alivio de dolor (artritis) como para fiebre y antiinflamatorio.

5. Antibióticos: 15 casos.

Se usó varias según indicaciones más o menos precisas.

CONCLUSIONES

1. Se estudiaron 27 casos de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. Se halló que la incidencia en mujeres fue del 90^o/o. El 50^o/o de ellas estaban comprendidas entre los 21 y 30 años.
2. La incidencia general de la enfermedad en pacientes hospitalizados fue: en el Hospital Herrera Llerandi, 6 casos por 10,000 y en el Hospital Roosevelt, 1.8 casos por 10,000.
3. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son en este orden: artritis y artralgiás; células LE positivas; pleuritis con frote y dolor; leucopenia; eritema facial con la erupción en alas de mariposas; lupus discoide y proteinuria de más de 3.5 gms en 24 horas.
4. No se encontró patología asociada con el Lupus Eritematoso Sistémico en una mayor frecuencia que en otras enfermedades.
5. El diagnóstico fue hecho en base a sospecha clínica. Los datos de laboratorio sólo confirmaron el diagnóstico.
6. En los datos de laboratorio, llama la atención su alto índice:
 - a) Leucocituria de más de 5 por campo en un 74^o/o de los casos;
 - b) Eritrosedimentación de más de 40 mm en 1 hora en 70^o/o de los pacientes;
 - c) Creatinina sérica de más de 1 mg por 100 ml. en 70^o/o de casos.
7. Se encontró que 67^o/o de los pacientes presentaba pleuritis, con las siguientes manifestaciones radiológicas: infiltrado difuso, derrame pleural, neumonía y bronconeumonía.
8. En 22^o/o de los casos, con signos de lesión renal, se efectuó pielograma. El examen fue negativo. Esto confirma en nuestro medio el poco valor de este examen.
9. En la investigación se encontró que la causa más frecuente de muerte es en este orden: uremia, insuficiencia cardíaca,

neumonía, perforación de úlcera gástrica, septicemia y anemia hemolítica.

10. En los pacientes que fallecieron, 33% del total, el promedio de duración de la enfermedad fue de 40 meses. Esto comprueba la relativa alta mortalidad del LES.
11. Frente a la conclusión anterior, la investigación en la serie estudiada, arroja el siguiente dato: la sobrevivencia sobrepasa los 5 años de enfermedad en el 44% de los pacientes.

RECOMENDACIONES

1. Es necesario hacer el diagnóstico en base a criterios, ya que la enfermedad presenta múltiples facetas y etapas.
2. Deben estudiarse los pacientes que presenten artritis sin deformidad, cambios hematológicos poco específicos, fiebres de origen desconocido, fotosensibilidad o examen falso positivo para sífilis.
3. Se recomienda el diagnóstico precoz, con esto se mejorará el pronóstico, al evitar complicaciones quizá fatales.
4. Se debe estar alerta al instituir tratamiento, ya que cualquier fármaco es potencialmente capaz de producir reacciones secundarias más graves de lo usual, o inducir la enfermedad.
5. En tanto que la investigación no encuentra nuevas formas de tratamiento, deberá preferirse: los salicilatos, antimaláricos y esteroides.
6. Dado que los factores psicológicos —emocionales y afectivos— se reconocen como precipitantes de la enfermedad, el médico debe tenerlos en cuenta al diagnosticar y tratar a sus pacientes.
7. En el futuro, debe enfocarse el estudio, a descubrir una etiología. Es posible que muchas enfermedades sean una manifestación mayor o menor de una misma alteración.

CRITERIO PRELIMINAR PARA LA CLASIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El criterio propuesto, se basa en 14 manifestaciones que incluyen 21 posibilidades, como sigue. Para los propósitos de clasificación, una persona tiene la enfermedad si cuatro o más de las manifestaciones están presentes, en forma simultánea, en varios períodos o durante cualquier intervalo de observación.

1. Eritema facial ("rash" de mariposa): eritema difuso, plano o elevado, sobre la eminencia malar o el puente de la nariz, puede ser unilateral.
2. Lupus discoide: parches eritematosos elevados, con escamas o folículos, costras atróficas, puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo.
3. Fenómeno de Raynaud: se necesita una reacción de dos fases, por historia como por observación médica.
4. Alopecia: pérdida rápida del pelo, por historia o por observación médica.
5. Fotosensibilidad: reacciones poco usuales a la exposición a la luz solar. Por historia o por observación médica.
6. Artritis sin deformidad: usualmente en articulaciones periféricas,
 - a) dolor al movimiento,
 - b) rigidez,
 - c) derrame articular.

Las articulaciones para este propósito se definen: pies, rodillas, caderas, hombros, codos, muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales interfalángicas terminales y temporomaxilares.

7. Ulceración oral o nasofaríngea.
8. Células LE: dos o más células LE clásicas vistas en una oportunidad o una vista en dos o más ocasiones, usando un método aceptado.

9. Falsos positivos para sífilis: debe ser confirmado por inmovilización del treponema o test de Reiter.
10. Proteinuria profusa: mayor de 3.5 gm. por día.
11. Cilindros en orina: pueden ser rojos, granulares, mixtos, etc.
12. Uno o dos de los siguientes:
 - a) pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico, frote, o confirmación radiológica de derrame o adelgazamiento pleural.
 - b) pericarditis: documentada por ECG o frote.
13. Uno o los dos siguientes:
 - a) psicosis.
 - b) convulsiones, por historia del paciente u observación médica, en ausencia de uremia o drogas que puedan producirlas.
14. Uno o más de los siguientes:
 - a) anemia hemolítica
 - b) leucopenia: leucocitos de 4,000 por mm cúbico o menos en dos oportunidades o más;
 - c) trombocitopenia: conteo de plaquetas de 100,000 por mm cúbico o menos.

(11, 62).

BIBLIOGRAFIA

1. Alarcón-Segovia and E. Fishbein. Serum immunoglobulins in Systemic lupus erythematosus. Clin Sci 43 (7): 121-131, July 1972.
2. Aptekar, Robert, et al. Exacerbation of SLE nephritis after cybophosphamide withdrawal. N England J Med 286 (21): 1238 May 25, 1972.
3. Bitter, Thomas, et al. HL-A antigens associated with lupus erythematosus. N England J Med 286 (8): 235 Feb 24, 1972.
4. _____ and W. Mottironi. HL-A antigens associated with lupus erythematosus N England J Med 286 (8): 436 Feb 24, 1972.
5. Blomgren, Stephen, et al. Antinuclear antibody induced by procainamide. N England J Med. 281 (2): 64-66 July 10, 1969.
6. Bond, Robert, et al. Fibrinolytic split products. A Clinicopathological correlative study in adults with lupus glomerulonephritis and various renal diseases. Arch Intern Med 122 (2): 182-187 Aug. 1973.
7. Burnham, Thomas, et al. Immunofluorescent "band" test for lupus erythematosus Arch Derm 102 (1): 42-50 July, 1970.
8. Castleman, B. and H. Kinkel. Case records of the Massachusetts General Hospital N. England J Med 280 (18): 1009-1017 May 1, 1969.
9. _____ and B. Wohl, Case records of the Massachusetts General Hospital. N. England J Med 288 (4): 204-210 Jan 25, 1973.
10. Cetina, J. A. et al. Antinuclear antibodies and propylthiouracil therapy. JAMA 220 (7): 1012 May 15, 1972.

11. Cohen, A. S. et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 21 (5): 643-648 May, 1971.
12. ———— H. and S. Frank. Panniculitis in lupus erythematosus. *JAMA* 212 (5): 481 April 20, 1971.
13. Connective Tissue Diseases. Primer on the rheumatic diseases. *JAMA* 224 (5): 681-687 April 30, 1973.
14. David, et al. Lupus erythematosus and porphyria. *Arch Derm* 108 (6): 779-784 Dec, 1973.
15. Cripps, D. and J. Rankin. Action spectra of lupus erythematosus and experimental immunofluorescence. *Arch Derm* 107 (4): 563-567 April, 1973.
16. Cummings, Peter, Primary pulmonary hypertension and SLE. *N England J Med* 288 (20): 1078-1079 May 17, 1973.
17. Domonkos, Anthony. *Andrew's diseases of the skin, clinical dermatology*. Philadelphia. W. B. Saunders 1971. 1224 p.
18. Donland, C. J. and A. D. Forker. Cardiac tamponade in procainamide induced lupus erythematosus. *Chest* 61 (6): 685 June, 1972.
19. Dubois, Edmund Ld: *Lupus Erythematosus*. New York, McGraw Hill 1966, 479 p.
20. ———— Pathogenesis of leg ulcer in SLE and RA Role of cryoglobulins. *JAMA* 212 (5): 888-889 May 4, 1970.
21. ———— et al. Rheumatoid nodules and rheumatoid granulomas in SLE. *JAMA* 220 (4): 515-518 April 24, 1972.
22. ———— et al. Chlorpromazine - induced SLE. *JAMA* 221 (6): 595-596 Aug 7, 1972.
23. Fellner, Michael et al. Lupus vulgaris-like reaction following BCG vaccination. *J Mount Sinai Hospital* 30 (2): 161-165 March-April, 1963.
24. Fernández-Herlihy L. Systemic lupus erythematosus. *Lahey Clin Found Bull* 21 (2): 49-62 April-June, 1972.
25. Gellin, Gerald. Effect of "electric ray" oven exposure on systemic lupus erythematosus. *JAMA* 216 (10): 1651 June 7, 1971.
26. Gitnick, Gary et al. Anticomplementary Hepatitis B Antigen. *Arch Intern Med* 132 (4): 502-505 Oct, 1973.
27. Gross, M. et al. Pulmonary alterations in systemic lupus erythematosus. *Am Rev Resp Dis* 105 (4): 512-577 April, 1972.
28. Grumet, F.C. et al. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with SLE. A possible genetic predisposition to disease. *N England J Med* 285 (4): 193-196 July 22, 1971.
29. ———— and H. McDevitt. HL-A Antigens associated with lupus erythematosus. *N England J Med* 286 (8): 436 Feb 24, 1972.
30. Hare, W.S.C. and I.R. Mackay. Thymic size in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 124 (1): 60-63 July, 1969.
31. Harpey, J.P. Drugs and disseminated lupus erythematosus. *Adverse Drug Reaction Bull* 43 (3): 140-143 March, 1973.
32. Humair, Luc *Inmunohistología Renal. Rassegna* 48 (2): 10-22 Feb, 1971.

33. Jansa, P. and K. Urbanek. Simple detection of lupus erythematosus cell phenomenon. *Klinische Wochenschrift* 50 (7): 660-661 July 1, 1972.
34. Jiji, Rouben M. et al. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura treatment with steroids and splenectomy. *Arch Intern Med* 132 (3): 380-383 Sept, 1973.
35. Kabir, D. and F. Malkinson. Lupus erythematosus and calcinosis cutis *Arch Derm* 100 (1): 17-22 July, 1969.
36. Kalivas, James. A. guide to the problem of photosensitivity. *JAMA* 209 (11): 1706-1709 Sept 15, 1969.
37. Klippel, John et al. Lymphocyte inclusions in newborns of mothers with systemic lupus erythematosus. *N England J Med* 290 (2): 96-97 Jan 10, 1974.
38. Kovacs, K. et al. Hepatic lesion in systemic lupus erythematosus: cytoplasmic tubules in sinusoidal endothelium. *JAMA* 219 (4): 510 Jan 24, 1972.
39. Kraus, Stephen and K. Daniels. Atypical FTA-ABS test reaction. An initial clue in the diagnosis of lupus erythematosus. *Arch Derm* 104 (3): 260-261 Sept, 1971.
40. — — — — — et al. Atypical FTA-ABS test fluorescence in lupus erythematosus patients. *JAMA* 211 (13): 2140-2141 March 30, 1970
41. Kredich, Nicholas et al. Antibodies to native DNA in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 131 (5): 639-644 May, 1973.
42. Kurland, L.T. et al. Epidemiologic features of diffuse connective tissue disorders in Rochester, Minn., 1951 through 1967, with special reference of systemic lupus erythematosus. *Mayo Clinic Proceedings* 44 (9): 649-663 Sept. 1969.
43. Maldonado, Jorge E. et al. Electron microscopy of the lupus erythematosus cell. *Staff Meetings of the Mayo Clinic*. 38 (12): 219-224 June 5, 1963.
44. Mandel, M. et al. Anti-native DNA antibodies in discoid lupus erythematosus *Arch Derm* 106 (5): 668-670 Nov. 1972.
45. McCoy, Francis W. Systemic lupus erythematosus. *Hospital Medicine*. 25 (7): 58-62 July, 1968.
46. McDuffie, F. C. et al. Immunologic factors in lupus erythematosus cell formation. *Mayo Clinic Proceedings* 44 (9): 629 Sept, 1969.
47. McKenna, C. et al. The fluorescent treponemal antibody absorbed (FTA-ABS) test beading phenomenon in connective tissue diseases. *Mayo Clinic Proceedings* 48 (8): 514-548 Aug, 1973.
48. Meinslin, A. and N. Rothfield. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Pediatrics* 42 (1): 37-49 July, 1968.
49. Moncada, Benjamín, et al. Lupus erythematosus like syndrome with a familial defect of complement. *N England J Med* 286 (13): 689-692 March 30, 1972.
50. Monsón, Roberta. Biologic false-positive FTA-ABS test in drug induced lupus erythematosus. *JAMA* 224 (7): 1028-1030 May 14, 1973.
51. Montgomery, Hamilton. *Dermatopathology*. London, Harper and Row Publishers 1967. 3, 122 p.
52. Moulias, R. et al. Leukocyte migration test in presence of DNA in systemic lupus erythematosus. *Presse Medicale* 1 (5): 1403-1407 May 20, 1972.
53. Naff, George. Properdin, its biologic importance. *N England J Med* 287 (14): 716-717 Oct 5, 1972.

54. Newman, Dennis y J. Walter. Multiple dermatofibromas in patients with systemic lupus erythematosus on immunosuppressive therapy. N. England J Med. 289 (16): 842-843 Oct 18, 1973.
55. Norton, W. L. Endothelial inclusions in active lesions of systemic lupus erythematosus. J Lab Clin Med 74 (9): 379 Sept, 1969.
56. Oken, Martin M. et al. Possible NZB Syndrome in man. Arch Intern Med 132 (2): 237-240 Aug, 1973.
57. Panet-Raymond, G, and W. Johnson, Lupus erythematosus and polymorphous light eruption. Differentiation by histochemical procedures. Arch Derm 108 (6): 785-787 Dec, 1973.
58. Papadopoulos, C. et al. Lupus erythematosus and hyperthyroidism. Amer J Dis Child. 118 (10): 621-625 Oct, 1969.
59. Pedro, S. and M. Dahl. Direct immunofluorescence of bullous systemic lupus erythematosus. Arch Derm 107 (1): 118-120 Jan, 1973.
60. Phillips, Paul. Nephritis in SLE. N England J Med 286 (26): 1022-1023 June 29, 1972.
61. Pirofsky, Bernard, et al. Antilymphocyte antisera in immunologically mediated renal disease. JAMA 210 (6): 1059-1064 Nov 10, 1969.
62. Preliminary Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Primer on the rheumatic diseases. JAMA 224 (5): 801-802 April 30, 1973.
63. Presence of virus-like structures confirmed in collagen diseases. Medical News. JAMA 211 (5): 761-764 Feb 2, 1970.
64. Reichlin, M. and M. Mattioli. Correlation of a precipitin reaction to an RNA protein antigen and a low

prevalence of nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. N England J Med 286 (17): 908-911 April 27, 1972.

65. ————— Nephritis in SLE. N England J Med 286 (26): 1211-1212. June 29, 1972.
66. Reynolds, Telfer, et al. Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative oxyphenisatin. N England J Med 285 (15): 813-820 Oct 7, 1971.
67. Ritchie, Robert F. Antinuclear antibodies. N England J Med 282 (21): 1174-1178 May 21, 1970.
68. Tothfield, Naomi F, Treatment of Systemic lupus erythematosus. Drug Therapy 32 (3): 61-71 September, 1971.
69. ————— et al. Glomerular and dermal deposition of properdin in systemic lupus erythematosus. N England J Med. 287(14): 681-685 Oct 5, 1972.
70. Sergeant, J. and M. Lockshin. Primary pulmonary hypertension and SLE N England J Med 288 (20): 1078 May 17, 1973.
71. Schaller, J. Illness resembling lupus erythematosus in mothers of boys with chronic granulomatous disease. Ann Intern Med 76 (5): 747-750 May, 1972.
72. Schleicher, E. M. Positive LE-cell test after ingestion of oral contraceptives. Lancet 232 (1): 821 April 13, 1968.
73. Schroeter, Arnold L. et al. Immunofluorescence of cutaneous vasculitis associated with systemic disease. Arch Derm 104 (3): 254-259 Sept, 1971.
74. Schur, Peter H. A.N.A. N England J Med. 282 (21): 1205-1206 May 21, 1970.
75. ————— Diagnostic test for systemic lupus

- erythematosus JAMA 214 (12): 2201 Dec 21, 1970.
76. Sharon, Ezra et al. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal of azathioprine therapy. N England J Med 288 (3): 122-124 Jan 18, 1973.
 77. Simpson, John. Nasal-septum perforation in systemic lupus erythematosus. N England J Med 290 (15): 859-860 April 11, 1974.
 78. Skinner, Mary and R. Schwartz. Immunosuppressive therapy (first of two parts) N England J Med. 287 (5): 221-227 Aug 3, 1972.
 79. — — — — — Immunosuppressive therapy (second of two parts) N England J Med. 287 (6): 281-286 Aug 10, 1972.
 80. Strauss, Maurice B. Immunosuppressive treatment of proliferative glomerulonephritis. N England J Med 285 (11): 632-633.
 81. Structural formulae of common drugs. Primer on the Rheumatic diseases JAMA 224 (5): 805 April 30, 1973.
 82. Systemic lupus erythematosus. Primer on the Rheumatic diseases. JAMA 224 (5): 701-711 April 30, 1973.
 83. Tuffanelli, Denny L. Lupus erythematosus. Arch Derm 106 (4): 553-566 Oct, 1972.
 84. Wenger, M. and G. Bole. Nitroblue tetrazolium test in systemic lupus. N England J Med. 287 (22): 1133-1134 Nov 30, 1972.
 85. Whaley, K. and W. Buchanan. Aspectos clínicos de la auto inmunidad. Triángulo. Revista Sandoz de Ciencias Médicas 9 (2): 61-73 Enero, 1970.
 86. Winkelmann, Richard K. Panniculitis and systemic lupus

erythematosus JAMA 211 (3): 472-475 Jan 19, 1970.

87. Wohl, Martin. Primary pulmonary hypertension and SLE. N England J Med 288 (20): 1079 May 17, 1973.
88. Zamacona, Guillermo, et al. Enfermedad de Weber-Christian y lupus eritematoso disseminado. Alergia (Revista Ibero-latinoamericana de Alergología) 21 (2): 59-64 Nov, 1973.
89. Ziegenfuss, Jay, et al. Australia antigen in systemic lupus erythematosus. N England J. Med. 286 (15): 542-544 April 15, 1972.

LIC. ESTELA SINGER
Bibliotecaria

BR. EDUARDO TSCHEN CABRERA

DR. JAIME COHEN A.
Asesor

DR. GUILLERMO URRUTIA R.
Revisor

DR. JULIO DE LEON M.
Director de Gase III

DR. FRANCISCO SAENZ BRAN
Secretario

Vo. Bo.

DR. CARLOS ARMANDO SOTO
Decano