

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

EDGAR RODOLFO DUARTE ORDOÑEZ

GUATEMALA, JUNIO DE 1978

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. ANTECEDENTES
3. DEFINICION
FRECUENCIA
4. ANATOMIA PATOLOGICA
5. MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS
6. PSEUDOLUPUS – DROGAS PRECIPITANTES
7. MANIFESTACIONES CLINICAS
8. SINDROMES ASOCIADOS CON EL LES
9. EXAMENES DE LABORATORIO
10. DIAGNOSTICO
Criterios diagnósticos propuestos por la A.R.A.
(Asociación de Reumatología Americana).
11. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
12. VARIABLES CLINICAS IMPORTANTES EN EL
LES
13. TRATAMIENTO
14. CURSO Y PRONOSTICO
15. ANALISIS DEL ESTUDIO

INTRODUCCION

El LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO continúa siendo una enfermedad de causa desconocida, con evidencias de cierta selectividad hacia el grupo femenino. Presenta dentro de sus manifestaciones clínicas la característica de ser una enfermedad que ataca varios sistemas.

Por el hecho de ser una enfermedad multisistémica, se trata de un cuadro patológico que representa una complejidad clínica extraordinaria desde el punto de vista diagnóstico, tratamiento y curso de la enfermedad.

Se pretende con este trabajo de tesis, realizar una revisión detallada y concienzuda de los pacientes a quienes se les haya detectado Lupus Eritematoso Sistémico en los servicios de Consulta Externa y encamamiento del Hospital General del IGSS, durante 9 años.

Por medio de esta revisión se busca demostrar de manera secuencial los avances en cuanto a diagnóstico y manejo de este tipo de pacientes. Asimismo, se tratará de evaluar personalmente el estado de salud actual del paciente a modo de constatar objetivamente los resultados del plan terapéutico, seguimiento y educacional.

ANTECEDENTES

Si bien el LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO ha sido una enfermedad cuyo estudio por el inmunólogo, el fisiólogo y el patólogo ha aportado conocimientos importantes, por encima de todo continúa siendo un problema que desafía el criterio y la estrategia del clínico que se ocupa de él.

En relación a ésta enfermedad, en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, se sabe que existe un trabajo de tesis realizado en 1958, una revisión bibliográfica hecha por el Dr. Abel Anzueto en 1976 y publicaciones del Colegio Médico relacionadas con el tema. Por las razones previamente expuestas es que decidí realizar este trabajo de tesis en el Hospital General del IGSS, revisión de 9 años, con el propósito de evidenciar de manera secuencial los avances en cuanto a diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes que presentan LES, detectados en los servicios de dicho hospital.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

DEFINICION:

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad de causa desconocida en la que la alteración principal parece ser una reactivación inmunológica alterada. Afecta cualquier órgano o sistema, sólo o en combinación. Esta enfermedad con frecuencia es intermitente con período de remisión de muchos años.

FRECUENCIA:

No es una enfermedad rara. Su frecuencia real se ha considerado igual a la de los linfomas. Las mujeres son afectadas de 6 a 8 veces más que los hombres; la mayor frecuencia ocurre entre las mujeres de 20 a 40 años.

Antes del desarrollo de la célula LE del Lupus Eritematoso Sistémico, examinado por Graves, se pensó que LES era una aguda y rara enfermedad. La habilidad para demostrar el fenómeno de la célula LE y más recientemente el desarrollo de exámenes de anticuerpos antinucleares, ha sido ampliado el concepto de la enfermedad desde el punto de vista clínico; asimismo se ha reconocido la enfermedad en sus formas más indolentes. Reportes recientes sugieren que hay un aumento en sus acontecimientos.

Las alteraciones morfológicas en el Lupus Eritematoso Sistémico tiene carácter principalmente microscópico, en algunos casos hay alteraciones macroscópicas de la índole de pericarditis o vegetaciones valvulares patentes, pero incluso en estas circunstancias el diagnóstico se hace fundándose en cambios microscópicos. Las alteraciones histológicas siguen cuadros bastante netos y pueden presentarse en cuatro formas, que son:

1) **DEGENERACION MUCOIDE:** Denota acumulación de substancia fundamental en focos de tejido conectivo. Este aumento corresponde, en parte, a edema focal de la substancia fundamental por líquido rico en proteínas. A menudo acompaña a la necrosis fibrinoide.

2) **DEGENERACION FIBRINOIDE:** Diversos autores consideran que se trata de colágena despolimerizada, substancia fundamental alterada del tejido conectivo, nucleoproteína degradada, fibrina precipitada o gamma globulina precipitada. Valiéndose de técnicas inmunohistoquímicas se han identificado las tres últimas substancias mencionadas en focos de degeneración fibrinoide.

Se supone que la substancia fibrinoide corresponda a un cambio histológico producido por la precipitación de fibrina y gamma globulina a causa de diversas formas de lesión.

3) **VASCULITIS AGUDA:** Se trata de un dato destacado en el LES. A menudo se presenta en forma de necrosis fibrinoide de vasos de pequeño calibre, sobre todo los de glomerulos renales y piel, aunque puede atacar cualquier otro tejido u órgano de la economía.

Cuando la necrosis fibrinoide de la pared vascular es extensa, el interior del vaso puede experimentar trombosis. Estas

lesiones fibrinoides pueden circunscribirse a arterias de pequeño calibre o arteriolas, pero a veces atacan vasos de calibre mediano. Las venas no suelen ser afectadas. La proliferación fibroblástica a veces disminuye mucho el calibre vascular.

4) HIALINIZACION Y FIBROSIS COLAGENA: La secuela última de la necrosis fibrinoide y la vasculitis aguda consiste en hialinización y fibrosis colágena de las zonas que presentan ataque agudo. Se advierte infiltración concomitante difusa o focal de leucocitos mononucleares. Por lo general, la colagenización en el LES es focal, a diferencia de la esclerosis más difusa observada en trastornos de la índole del Esclerodermia.

Además de estos sitios hay ataque de cavidades serosas de la economía.

PERICARDITIS Y ATAQUE DE OTRAS CAVIDADES SEROSAS:

La inflamación de las membranas serosas de revestimiento puede ser aguda, subaguda o crónica. En la fase aguda las superficies mesoteliales en ocasiones están engrosadas, opacas y revestidas de tejido fibroso desgarrado, que puede ocupar parcial o totalmente la cavidad. Incluso, cuando el saco pericárdico tiene aspecto normal por inspección macroscópica, pueden descubrirse datos microscópicos de las cuatro lesiones básicas descritas. En las zonas de ataque agudo se advierten zonas de degeneración mucoide y áreas de necrosis fibrinoide que a veces poseen cuerpos de Hematoxilina. Estas transformaciones agudas a veces son substituidas con el tiempo por proliferación fibroblástica combinada con infiltración difusa o focal de linfocitos y células plasmáticas.

CORAZON: Las alteraciones endocárdicas (Endocarditis verrugosa no bacteriana o Endocarditis de Libman Sacks), cuando se presentan, son uno de los cuadros anatómicos más notables del Lupus Eritematoso Sistémico. En la válvula Mitral y en la

Tricúspide se producen pequeñas vegetaciones, friables, semejantes a mora de material amorfo, cuyo diámetro varía de 1 mm a tres ó 4 mms. En casos raros las vegetaciones se sitúan en las comisuras valvulares y se extienden detrás de las válvulas. En casos raros las vegetaciones se extienden al endocardio mural de las cavidades o a las cuerdas tendinosas.

Las vegetaciones en la endocarditis verrugosa deben diferenciarse principalmente de las formadas en la endocarditis bacteriana vegetante y en la endocarditis reumática aguda. En la endocarditis bacteriana las vegetaciones suelen ser bastante mayores (0.5 a 2 cms.) que las del LES. Las vegetaciones bacterianas suelen presentarse aisladamente o en dos o tres focos discretos; es excepcional que se produzcan detrás de las valvas. En la endocarditis reumática las vegetaciones son pequeñas y se circunscriben a la línea de cierre de las hojuelas en la superficie expuesta al flujo sanguíneo retrógrado; casi nunca se extienden más allá de las valvas.

En la endocarditis de Libman Sacks la alteración histológica característica se observa en la porción subyacente a las vegetaciones, los cambios inflamatorios consisten en aumento de la substancia fundamental, necrosis fibrinoide, en etapas ulteriores, aumento de la vascularización, proliferación fibroblástica e infiltración de mononucleares y neutrófilos. La vegetación está formada en parte de fibrina, pero es característica que conste de restos necróticos, material fibrinoide y células fibroblásticas inflamatorias atrapadas en desintegración. Los vasos miocárdicos también pueden presentar necrosis fibrinoide y reacción inflamatoria parietal aguda, pero las fibras miocárdicas son lesionadas por la isquemia consiguiente sólo en los casos agudos que se acompañan de lesión vascular grave.

RIÑONES: Pueden tener aspecto macroscópico normal. Por lo regular son algo más pesados y voluminosos que lo normal y tienen moteado irregular rojo pardo, a veces acompañado de

pequeñas hemorragias.

El engrosamiento acidófilo de la membrana basal de los penachos de los capilares glomerulares produce la llamada lesión EN ASA DE ALAMBRE. El engrosamiento a veces es focal y ataca todo el glomérulo. Las necrosis focales se advierten en lesiones esparcidas dentro de los glomérulos, y éstas áreas a menudo presentan trombosis o son ocupadas por material fibrinoide. Estos cambios se acompañan de exudado neutrófilo agudo.

BAZO: En el estudio histológico, uno de los datos más constantes y característicos del LES es la FIBROSIS PERIARTERIAL, concéntrica, laminada, de las arterias centrales y peniciladas. El engrosamiento puede producir un collar ancho de tejido colágeno alrededor de la luz vascular, que tiene muchas veces el diámetro de la misma.

GANGLIOS LINFATICOS: Pueden estar aumentados de volumen y presentar folículos hiperactivos además de células plasmáticas. La necrosis fibrinoide en estos casos puede sugerir la posibilidad de trastorno de la colágena.

ARTICULACIONES: La participación articular suele presentarse en forma de tumefacción inespecífica e infiltración de células mononucleares en la membrana sinovial, a veces acompañada de acumulación focal de substancia fundamental mucoide y de áreas de necrosis fibrinoide.

MECANISMOS PATOLOGICOS Y FISIOPATOLOGIA

El mecanismo mejor estudiado en el Lupus Eritematoso Sistémico es la llamada "enfermedad por complejos inmunitarios". En él se combinan el antígeno y el anticuerpo y forman complejos circulantes con la participación del complemento. El depósito de los complejos se hace en sitios específicos, pero en especial en un plano adyacente a la membrana basal glomerular. Después del depósito se desencadenan procesos inflamatorios que originan lesión tisular. Sin embargo, los mecanismos autoinmunes pueden actuar en otras formas menos conocidas. La anemia hemolítica autoinmune, la púrpura trombocitopénica idiopática, la tiroiditis de Hashimoto, y otras manifestaciones parecen entrañar la participación de autoanticuerpos histo-específicos, esto es, con especificidad tisular, cuando menos en algunos casos.

En fechas recientes se ha enfocado la atención en los fenómenos vasculares en las últimas etapas del Lupus Eritematoso Sistémico. En el curso clínico tardío de la enfermedad suelen predominar la arterosclerosis acelerada, la hipertensión arterial y la nefropatía lúpica terminal, y no se acompañan de una enfermedad activa, por complejos inmunes u otros autoanticuerpos. De estos fenómenos no se tiene explicación clara, y pueden guardar relación con los efectos tardíos del depósito temprano de complejos inmunes en los vasa vasorum, o de los efectos aterógenos de la administración de los corticosteroides.

Por último, algunos signos de la enfermedad pueden requerir de la participación de otros mecanismos. El individuo con Lupus Eritematoso Sistémico es un huésped con disminución de sus defensas inmunológicas, extraordinariamente susceptible a las infecciones, incluso sin los problemas agregados que causa el tratamiento, a menudo se observan defectos en la síntesis del

complemento, en la producción de eritrocitos y en la de albúmina sérica, lo cual subraya la toxicidad sistémica que acompaña al Lupus Eritematoso Activo.

Los párrafos anteriores se incluyeron básicamente para señalar el riesgo que en clínica supone aceptar un solo mecanismo fisiopatológico en una enfermedad con múltiples mecanismos de producción.

PSEUDO LUPUS — DROGAS PRECIPITANTES

Los medicamentos que provocan Lupus pueden dividirse en dos categorías: los que suelen ocasionar exantema lúpico en muchos individuos, y los medicamentos que originan exacerbaciones de LES. En el primer grupo están las HIDRACIDAS (Hidralacina e Isoniacida), ANTICONVULSIVOS (Dilantina) y PROCAINAMIDA. Más del 50o/o de los sujetos que toman Procaïnamida desarrollan ANTICUERPOS ANTINUCLEARES; el 25o/o, aproximadamente, presentan síntomas y signos de LUPUS. Son frecuentes artralgias, pleuritis con derrame, fiebre, pérdida de peso, etc. pero no se observa enfermedad renal ni hipocomplementemia. Los síntomas suelen desaparecer en pocas semanas después de interrumpir el medicamento, aunque los ANTICUERPOS ANTINUCLEARES PERSISTEN por varios meses.

Los pacientes con el síndrome de Lupus por hidralacina pueden presentar artritis, serositis, dermatitis, leucopenia, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-DNA, pero raramente manifiestan enfermedad renal o del Sistema Nervioso Central. Los síntomas suelen desaparecer después de interrumpir el medicamento. Otras drogas, incluyendo Penicilina, Sulfamídicos y anticonceptivos orales, se acompañan de exacerbaciones de Lupus, y en casos raros originan síntomas de tipo lúpico, o anticuerpos antinucleares en otros sujetos; toda sintomatología desaparece al interrumpir el medicamento.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las características clínicas de la enfermedad son la cronicidad, con períodos de remisión y de actividad, y su naturaleza multisistémica. La evolución puede ser fulminante ocurriendo la muerte después de unas cuantas semanas, pero más a menudo es crónica por muchos años. Durante los períodos de actividad a menudo hay fiebre, malestar general, debilidad, anorexia y pérdida de peso; puede haber actividad mínima con signos de menoscabo del estado general, y la vaguedad de las molestias puede dar al clínico impresión de psiconeurosis.

PIEL Y MEMBRANAS MUCOSAS: Las lesiones cutáneas se presentan durante alguna fase de la enfermedad en el 85 o/o de los pacientes. Pueden aparecer solas o aunadas a manifestaciones sistémicas y han sido confundidas con liquen plano, seborrea, sarcoidosis, esclerodermia, eritema multiforme, dermatomiositis, eccema, rosacea y reacciones a fármacos. Las erupciones pleomórficas, eritematosas, maculopapulares, a menudo simétricas, aparecen con más frecuencia en la cara, el cuello, y las extremidades. La lesión típica en alas de mariposa en la región malar es menos frecuente. Muy características del Lupus son las regiones vascularizadas alrededor de los lechos ungueales y de los pulpejos de los dedos, con adelgazamiento y atrofia de la piel en tales sitios. A veces hay edema localizado, con ampollas y vesículas, en ocasiones hemorrágicas, o áreas pequeñas de ulceración. En las lesiones crónicas la piel se vuelve gruesa, escamosa y atrófica; la urticaria, la alteración en la pigmentación y la alopecia son comunes. El eritema nudoso y la púrpura son frecuentes. La enfermedad afecta las membranas mucosas solamente durante los períodos de exacerbación; en estos casos hay ulceración o hemorragia focal.

La biopsia de las lesiones cutáneas no es muy útil para el diagnóstico y las alteraciones muchas veces no son específicas.

EL FENOMENO DE RAYNAUD a veces precede por varios años a otras manifestaciones del LES, aunque esto es más frecuente en la esclerodermia.

En 10 o/o de los pacientes son Lupus Discoide se llega a manifestar signos de Lupus Eritematoso Sistémico.

LINFATICOS Y BAZO: La linfadenopatía sobre todo axilar y cervical, a veces es tan intensa que se llega a DIAGNOSTICAR LINFOMA o adenitis tuberculosa, con frecuencia hay ligera esplenomegalia, pero pocas veces es exagerada.

SISTEMA MUSCULOESQUELETICO: Es raro que el LES evoluciona sin afectar articulaciones, ya que ésta es a menudo la única anomalía que a veces se presenta durante períodos prolongados. La poliartritis migratoria aguda simula fiebre reumática, incluso en su respuesta espectacular a los salicilatos. También ocurre artropatía deformante que es muy difícil distinguir de la artritis reumatoidea. En muchos pacientes no se descarta la coexistencia del LES y enfermedad reumatoide. Las articulaciones pueden ser el sitio de una infección sobreañadida, con mayor frecuencia por Estafilococos y en especial cuando el paciente se encuentra con tratamientos esteroides.

Las alteraciones físicas que produce tal infección pueden ser mínimas, inespecíficas y fáciles de confundir con la enfermedad básica. Es imperativo hacer el diagnóstico por artrocentesis.

La atrofia muscular y la debilidad pueden llegar a ser tan intensas que se sospeche la presencia de dermatomiositis o distrofia y en ocasiones es muy difícil o imposible distinguir el LES de la dermatomiositis.

En el Lupus Eritematoso Sistémico a veces se produce necrosis aséptica del hueso, principalmente en la cabeza del

fémur. El tratamiento prolongado con esteroides parece intervenir en esta afección como etiología. El dolor de la cadera, el muslo y la rodilla puede aparecer muchos meses antes de las alteraciones radiológicas.

OJOS: No son raras las hemorragias retinianas no específicas y los exudados; la conjuntivitis es común. De mayor ayuda para el diagnóstico es el hallazgo de pequeñas opacidades blanquecinas, redondas u ovaladas, adyacentes a los vasos en el fondo del ojo; se presentan en el 10-20 o/o de los casos. Se cree que estos cuerpos "citoides" representan focos de degeneración neural retiniana secundaria a la oclusión de pequeños vasos, y pueden acompañar a cualquier trastorno en que ocurra este proceso, como vasculitis, aumento muy acentuado de la presión intracraNeal, anemia muy intensa, diabetes mellitus, septicemia, macroglobulinemia e hipertensión grave con arterosclerosis.

Cuando la enfermedad afecta la córnea produce lagrimeo, dolor punzante y sensación de cuerpo extraño.

PULMONES Y PLEURA: Es común la pleuritis recurrente. Los derrames pleurales por lo general son pequeños; el hidrotorax de consideración sugiere una complicación infecciosa como la Tuberculosis.

Los infiltrados pulmonares en especial en los segmentos basales, suelen ser el resultado directo de la enfermedad y si tienen mayor extensión simulan una Tuberculosis Miliar o Carcinomatosis Linfangítica y llevan a la insuficiencia respiratoria o corpulmonale. Sin embargo, ninguna lesión pulmonar debe ser aceptada como primaria del LES hasta que se haya descartado la posibilidad de una infección. Los infiltrados pueden persistir sin cambios por muchos meses. El hallazgo radiológico de la combinación de múltiples infiltrados con zonas de atelectasia en las bases con elevación del diafragma y la pleuritis, el probablemente el signo más sugerente aunque no definitivo de la enfermedad. A la exploración física no hay

signos anormales prominentes. La arteritis pulmonar puede originar hemoptisis, cavernas o abscesos pulmonares si hay infección secundaria. Si la arteritis es difusa puede sobrevenir hipertensión pulmonar aunque no haya signos parenquimatosos manifiestos.

CARDIOVASCULAR: La pericarditis es muy frecuente y aunque se ha observado taponamiento, los derrames pericárdicos acentuados son raros. Debe excluirse la posibilidad de pericarditis bacteriana.

La miocarditis no es muy notable clínicamente en la mayoría de los pacientes, pero puede llegar a producir insuficiencia cardíaca o anomalías en la conducción. Son frecuentes las lesiones arteriales e histológicamente indistinguibles de la producida por la poliarteritis nodosa, sólo que en las primeras hay un número menor de eosinófilos. Estas lesiones dan lugar a disfunción de los órganos durante la evolución de la enfermedad y son las responsables de muchas de las abigarradas manifestaciones clínicas que presenta el LES.

APARATO DIGESTIVO: Cualquier porción del esófago, estómago o intestino puede ser sitio de infartos o ulceraciones, en general por alteraciones arteriales. Se manifiestan por disfagia o cambios funcionales que simulan esclerodermia, hemorragia profusa, diarrea o dolor abdominal focal. A veces la absorción intestinal es deficiente por lesiones interstinales de carácter difuso. Es frecuente encontrar hepatomegalia moderada, pero la ictericia y signos de alteraciones de las manifestaciones funcionales hepáticas no son un hallazgo común en el LES. Los pacientes con hepatitis lupoide pueden tener las manifestaciones clínicas e histológicas típicas del LES.

RIÑONES: La involucración renal en el LES es cerca del 60 o/o al 70 o/o en los últimos reportes. Este cuadro puede presentarse con hematuria ya sea macroscópica o microscópica como manifestación clínica de un síndrome nefrítico, o presentarse

con proteinuria de moderada a masiva como parte integrante de un síndrome nefrítico y en las afecciones más serias puede presentarse con manifestaciones clínicas de ambos síndromes.

Las lesiones histológicas reportadas en el Lupus Eritematoso Sistémico son:

- 1) **LESIONES GLOMERULARES MINIMAS:** Son aquellos pacientes que a la microscopía de luz no presentan anomalías.
- 2) **PROLIFERACION MESANGIAL DIFUSA:** Presentan proliferación de las células del mesangio a la microscopía de luz, con positividad a la inmunofluorescencia en el mesangio. Estas dos entidades son las que pueden o no cursar con manifestaciones clínicas; habitualmente, responden al tratamiento con esteroides y su pronóstico depende básicamente de las manifestaciones extrarrenales del lupus.
- 3) **GLOMERULONEFRITIS SEGMENTARIA Y FOCAL:** Esta Entidad se caracteriza por la presencia de esclerosis de distribución segmentaria (algunos lóbulos de cada glomérulo), focal, (algunos glomérulos) asociados en algunos casos con porcentajes variables de glomérulos totalmente fibrosados. Esta entidad se manifiesta clínicamente como NEFROPATIA LUPICA, y su pronóstico depende del inicio temprano de la terapéutica de corticoesteroides solos, o asociados con Inmunosupresores.
- 4) **GLOMERULONEFRITIS DIFUSAS:** Aquí, se incluyen a las glomerulonefritis membranosas o extramembranas, que básicamente presentan engrosamiento de la membrana basal en diferentes estadios con Inmunofluorescencia positiva, con la característica histológica de la llamada "ASA DE ALAMBRE". Otras manifestación histológica en este grupo son las glomerulonefritis membranoproliferativas que se caracterizan por proliferación celular y engrosamiento de la membrana basal, con Inmunofluorescencia positiva. En este grupo de pacientes se administra terapéutica do-

o triple, o sea, corticoesteroides con uno o dos inmunosupresores.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Muchas anormalidades se pueden presentar y por ser lesiones vasculares que varían en extensión y localización, no tienen un patrón típico. Con frecuencia sobrevienen ataques psicóticos, convulsiones, hemiparesia o parálisis craneales transitorias. Aún cuando no con frecuencia, algunas veces se producen neuritis periféricas y lesiones medulares. Las convulsiones epileptiformes en pacientes con LES con frecuencia se han confundido con las de la variedad idiopática y de igual manera el diagnóstico definitivo de LES puede hacerse solamente en algunos casos después de que el paciente ha sido tratado por varios episodios de conducta Psicótica.

Se han registrado casos de Lupus Eritematoso concomitantes con MISTENIA GRAVIS y las manifestaciones del LES han aparecido después de efectuar Timectomía como tratamiento de este trastorno.

La meningitis aséptica, con fiebre, cefalea y pleocitosis polimorfonuclear, puede aparecer en el Lupus Eritematoso Diseminado, a veces en ausencia de otros signos característicos de la enfermedad. La Criptococosis y la Tuberculosis puede manifestar el curso del Lupus y debe excluirse su coexistencia.

Por lo general, los trastornos importantes del sistema nervioso central significan una exacerbación grave de la enfermedad y requieren un tratamiento intensivo.

SINDROMES ASOCIADOS CON EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

EL SINDROME DE SJORGEN:

Es un proceso que consiste en una demostración serológica

de una reacción autoinmune, como un factor reumatoideo o un factor antinuclear, la aparición de queratoconjuntivitis y xerostomía y la presencia de enfermedad en un tejido conectivo. Muchos de estos pacientes tienen artritis reumatoidea, pero algunos tienen Lupus Eritematoso Sistémico.

TIROIDITIS DE HASHIMOTO:

Ocurre aproximadamente en uno de cada tres pacientes afectados del LUPUS. Es quizá la tiroides la contraparte de una complicación salival o lo lacrimal en el síndrome de Sjorgen.

HEPATITIS LUPOIDE:

Es un síndrome mal definido, el cual fue descrito por primera vez en 1955. Esto ocurre principalmente en mujeres jóvenes, quienes tienen sistémica, serológica y ocasionalmente evidencias de Lupus Eritematoso Sistémico.

Un número de casos parece que originalmente tienen una hepatitis aguda viral, clínicamente hay una exacerbación con fiebre intermitente y hepatoesplenomegalia. Un incremento marcado de gammaglobulina está siempre presente y los test para células LE son siempre positivas. Hay áreas de fibrosis degeneración nodular, y una notable infiltración de linfocitos y células plasmáticas.

Ocasionalmente los pacientes que presentan LES aparentan tener manifestaciones cardinales de otras enfermedades del tejido conectivo. La más común asociación es con los signos y síntomas de artritis reumatoidea, con test positivo para el factor reumatoideo, nódulos reumatoideos y erosiones típicas de sinovitis en las pequeñas coyunturas. Frecuentemente los pacientes con artritis reumatoidea tienen test positivo para células LE. Algunos de estos pacientes, usualmente aquellos que presentan una complicación severa, aparentan tener relación con unas cuantas manifestaciones clínicas de ambas enfermedades.

La asociación del Lupus Eritematoso Sistémico con algunos rasgos de esclerodermia, dermatomiositis y poliarteritis son menos vistos o menos frecuentes. Entre tanto se han descrito recientemente características de síndromes mixtos cuyos pacientes tienen pronóstico favorable.

EXAMENES DE LABORATORIO

COMPLEMENTO:

El complemento del suero se reduce aproximadamente en el 75 o/o de los pacientes con la enfermedad activa, pero puede estar dentro de límites normales. La reducción del complemento guarda relación con el grado de actividad de la enfermedad, especialmente cuando hay nefritis. Los títulos de Factor Antinuclear (FAN) sérico suelen variar en razón inversa con el complemento. Un bajo complemento del suero puede ayudar a diferenciar entre el Lupus Eritematoso y

FIEBRE REUMÁTICA
POLIARTERITIS
DERMATOMIOSITIS
ARTRITIS REUMATOIDE

o varias infecciones que se caracterizan por un nivel normal o elevado del suero.

Sin embargo, en la enfermedad del suero, la glomerulonefritis aguda y el síndrome nefrótico también puede encontrarse reducido el complemento sérico.

FENÓMENO DE LA CÉLULA LE:

Uno de los diversos autoanticuerpos que reaccionan con los constituyentes nucleares, transforman los núcleos en cuerpos globulares homogéneos que son fagocitados por los granulocitos intactos, para formar las típicas células LE.

Cuando se habla de la auténtica célula LE una larga inclusión circular de un cuerpo llena un leucocito neutrófilo, saliendo únicamente una pequeña lámina de citoplasma y los núcleos compresionados del neutrófilo contra la membrana de la célula. El rasgo más importante de la inclusión de un cuerpo es su homogeneidad.

El fenómeno de la célula LE característicamente se la asocia con el LES, sin embargo no es específico para hacer el diagnóstico y es ocasionalmente visto en otro tipo de enfermedades de la colágena o del tejido conectivo, hepatitis, colitis ulcerativa o reacciones a fármacos entre otros diagnósticos.

Las masas de material nuclear transformado no fagocitado idéntico a las inclusiones de las células LE se encuentran haya células LE o no las haya. No se ha determinado la importancia de tales masas, pero no hay que pasarlas por alto; muchos pacientes en quienes inicialmente se descubrieron tales masas a la larga desarrollaron Lupus Eritematoso Sistémico o trastornos afines.

FACTOR ANTINUCLEAR:

uno de los métodos nuevos probablemente el más empleado, LA INMUNOFLOURESCENCIA, sirve para descubrir los factores antinucleares (FAN). La interpretación de los títulos de factor antinuclear depende del método usado. Este método suele ser más sensible que la prueba de las células LE y es positiva para casi todos los pacientes con Lupus Eritematoso Activo.

El factor antinuclear es encontrado en un amplio lineamiento de otras enfermedades; su prevalencia es baja en los niños pero tiene un acercamiento de casi el 20 o/o en la población mayor.

REACCIONES FALSO-POSITIVAS PARA SIFILIS:

Este tipo de reacciones han sido extensamente documentadas en pacientes con LES. Aproximadamente el 20 o/o de estos pacientes, manifiestan este tipo de reacciones en un exámen serológico. También ha sido encontrado que los pacientes asintomáticos, con reacciones falso-positivas para sífilis, tienden a desarrollar una enfermedad del tejido conectivo posteriormente.

TROMBOCITOPENIA:

Esta anormalidad hematológica es frecuente y a veces se presenta con manifestaciones purpúricas. Esta deficiencia en las plaquetas mejora con la esplenectomía.

LEUCOPENIA:

La cuenta leucocitaria periférica por lo general se encuentra disminuida o en ocasiones normal. Las infecciones bacterianas que complican el cuadro pueden producir leucocitosis. Aún con leucopenia intensa la cuenta diferencial permanece normal; la neutropenia no es característica del Lupus Eritematoso Sistémico.

ANEMIA:

Más del 80 o/o de los pacientes tienen un grado moderado de anemia la cual responde con la administración de hierro. Las causas de anemia incluyen metrorragia, infección y hemorragia gastrointestinal. La hemorragia puede ser acentuada por la presencia de anticoagulantes circulantes.

La anemia hemolítica aguda ocurre en el 5 o/o de los pacientes con LES.

DIAGNOSTICO DEL PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

El diagnóstico del LES es sugerido por la presencia inexplicable de una enfermedad multisistémica en una mujer joven especialmente. La demostración positiva de anticuerpos antinucleares es esencial. Ocasionalmente una biopsia de piel, músculo, ganglio linfático o riñón es importante y de gran ayuda, más el diagnóstico está basado principalmente en el criterio clínico.

Recientemente El Sub-comité de la ARA, propone que la presencia de 3 de lo siguientes criterios es necesario para el diagnóstico del LES y que la confirmación de 4 de estos virtualmente confirman el diagnóstico.

Estos criterios son:

- a) Eritema facial
- c) Fenómeno de Raynaud
- e) Fotosensibilidad
- g) Pleuritis
- i) Trombocitopenia

- b) Lupus Discoide
- d) Alopecia
- f) Ulceraciones mucocutaneas nasofaringea u orales
- h) Artritis sin deformidad Anemia, manifestaciones purpúricas, eritropoyesis acelerada si la pérdida de sangre es profusa.

- j) Test positivo para células LE
- k) Test serológico falso positivo para sífilis
- l) Proteinuria

Hematuria, Albuminuria, etc.

- m) Presencia de células defectuosas en sedimento urinario
- n) Alteraciones del Sistema Nervioso Central
Convulsiones, Psicosis,

Con respecto al diagnóstico del Lupus Eritematoso Sistémico hay otra corriente que exige que se cumplan tres principios diagnósticos básicos:

- 1) Presencia de Auto-Anticuerpos
- 2) Enfermedad multisistémica
- 3) Exclusión de otras posibilidades

En relación a la primera es necesario demostrar la presencia de auto anticuerpos en algún punto de la evolución de la enfermedad, y por medio de alguna técnica aceptada. El método más sensible para detectar anticuerpos es la prueba de ANTICUERPOS ANTINUCLEARES FLUORESCENTES. Todos los pacientes muestran positividad para esta prueba, en algún punto del curso de la enfermedad. Por estas razones la negatividad se limita casi exclusivamente a individuos con enfermedad en etapa muy tardía. En presencia de uremia y después de muchos años de inactividad relativa, la prueba puede brindar datos negativos, por lo demás es una prueba sensible de detección primaria en cuanto a la posibilidad de detectar LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. Sus deficiencias y errores residen en su falta de especificidad.

En el LES hay ataque de siete aparatos o sistemas, en forma bastante común y específica. Para el diagnóstico de enfermedad Multisistémica, esto es, que abarca diversos órganos, aparatos y sistemas a saber son:

PIEL: Eritema en alas de mariposa, lesiones cutáneas difusas (rash), lesiones discoides, úlceras en boca o alopecia.

ARTICULACIONES: Dolor simétrico espontáneo a la palpación o con el movimiento, hinchazón.

RIÑONES: Glomerulitis o glomerulonefritis.

MEMBRANAS SEROSAS: Pleuritis, pericarditis o peritonitis.

SANGRE: Leucopenia, trombocitopenia o anemia hemolítica.

SISTEMA NERVIOSO: Convulsiones, psicosis o mononeuritis.

LA ARTROPATIA:

Suele ser descrita como no deformante. Si aparece alguna deformidad, posiblemente tome la forma "en dedos en cuello de cisne" o subluxaciones y no destrucción erosiva del hueso.

NEFROPATIA:

La lesión predominante se localizan en el glomérulo y se relaciona con la formación y el depósito de complejos inmunes y la respuesta inflamatoria ulterior.

SEROSITIS:

El ataque de la serosa es episódico y dura unos cuantos días o semanas, pero suele reaparecer, no se acompaña de infección indetectable.

SISTEMA HEMATOPOYETICO:

La anemia es la anormalidad más común. Es útil para valorar la evolución de la enfermedad. La Trombocitopenia a veces es el signo de presentación de la enfermedad. La leucopenia también representa un dato común en el curso de la enfermedad.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Los problemas emocionales que van desde la neurosis hasta la psicosis son menos específicos en el diagnóstico, y su presencia puede ser interpretada con cautela.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Después de limitar la sospecha diagnóstica a los individuos serológicamente positivos con enfermedad característica de múltiples órganos, tendremos que tomar en consideración un número relativamente amplio de posibilidades en el diagnóstico diferencial. Los siguientes diagnósticos causan la mayor parte de los casos de confusión:

Fiebre reumática	Infecciones basales pulmonares
Artritis reumatoide	Síndrome de Raynaud
Síndrome de Felty	Tuberculosis
Enfermedades cutanea diversas	Triquinosis
Dermatitis medicamentosas	Endocarditis bacteriana
Sífilis	Nefrosis
Nefritis aguda y crónica	Colitis ulcerativa
Púrpura trombocitopénica idiopática	Meningitis
Anemia hemolíticas	Accidentes cerebrovasculares
Leucopenia por otras causas	Reacciones a fármacos
Neumonía viral	Enfermedades funcionales
Epilepsia	Síndrome de Sjögren
Psicosis	Septicemia
Dermatomiositis	Poliarteritis nodosa
Esclerodermia	Hepatitis.

VARIABLES CLINICAS IMPORTANTES EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El tratamiento actual se basa en la definición de la tendencia y ritmo de la evolución de la enfermedad en cada individuo, y la adaptación del régimen terapéutico a su situación personal. De este modo, las decisiones se basan en observaciones seriadas y no en una sola valoración aislada. Esta evolución en el criterio clínico ha hecho que pierdan alguna utilidad herramientas útiles tradicionales como la BIOPSIA RENAL y ha enfocado de nuevo la atención a parámetros comunes y de fácil medición, respecto a la disfunción de órganos y

sistemas. En la siguiente lista se señalan someramente algunas de las variables más útiles:

VALOR HEMATOCRITO:

Esta prueba refleja la actividad patológica en individuos con nefropatía o sin ella. La "anemia" de la enfermedad crónica fluctúa con el nivel de la actividad inflamatoria y la observación seriada del valor hematócrito tiene gran importancia clínica.

ANTICUERPOS ANTI ADN:

Los anticuerpos a ADN aparecen uniformemente con la enfermedad activa por complejos inmunes, y su aparición (a menudo 40 o/o de las veces), presagia una exacerbación clínica en término de meses. Las pruebas de conjugación o unión con ADN son adiciones y han sustituido lentamente a las primeras técnicas usadas. Estos procedimientos son más sensibles y en consecuencia una prueba de conjugación anormal a ADN no necesariamente tiene tan grave pronóstico como la prueba de Anticuerpos de ADN detectados por la prueba de hemaglutinación.

COMPLEMENTO:

La disminución del complemento en el suero, (hipocomplementemia), cuando aparece en los comienzos del LES activo y se acompaña de la presencia de Anticuerpos a ADN, indica la formación activa de complejos inmunes.

En las etapas posteriores de la enfermedad y después de tratamiento intensivo, el complemento sérico bajo puede traducir deficiencia en la síntesis de esta fracción hemática. En unos individuos, la hipocomplementemia progresiva predice eficazmente la inminencia de una exacerbación en cuadro clínico, pero en otros los niveles de complemento persisten siempre bajos en todo el curso de la enfermedad, que es bastante benigna. Por estas razones, en el

caso del Anticuerpo a ADN y complemento, la decisión de emprender medidas clínicas debe depender de otras variables en el ecuación clínica, así como de éstos parámetros útiles.

ALBUMINA:

La albúmina sérica suele traducir los problemas de síntesis en la enfermedad crónica y, en presencia de nefritis lúpica, puede indicar la gravedad de la pérdida excesiva de proteína en la orina. Los valores de la albúmina, tienden, a semejanza del hematócrito, a aumentar en el individuo con mejoría clínica.

PROTEINAS EN LA ORINA:

Muchos de los pacientes con LES muestran proteinuria y es la variable más fidedigna (independiente) para medir o definir la mejoría clínica del trastorno renal. La proteinuria suele preceder a la hematuria y el hallazgo de cilindros de eritrocitos, si bien en el BIOPSIA RENAL, se pueden apreciar grados clínicamente insignificantes de ataques del riñón, incluso en ausencia de proteína en orina o anormalidades en el sedimento.

CREATININA SERICA:

Un parámetro importante de la función renal, cuando se hace en forma seriada, es la medición de la creatinina sérica, la cual se prefiere a otros métodos como la uréa en sangre o la depuración de Creatinina. El nitrógeno urérico, es influenciado por otros factores como la hemorragia gastrointestinal y la dieta, y la depuración de creatinina se hace por una técnica lenta y difícil de reproducir.

ATAQUE DE LA PIEL:

La dermatopatía en el LES suele ser crónica y en forma visible, puede demostrar las fluctuaciones del padecimiento, y la observación seriada, por lo señalado, brinda información en cuanto

a las tendencias y ritmo de la evolución de la enfermedad.

PLEURITIS:

Por otra parte, el ataque de las serosas es episódico y útil pues las crisis de pleuritis o pericarditis aguda suele ser seguida de ataque renal mayor, en término de unos meses.

LUPUS DISCOIDE:

Las lesiones discoides en la piel se acompañan de un pronóstico mejor de lo corriente. La fluctuación en la actividad de estas lesiones no es especialmente útil, la presencia de ellas en realidad es un dato tranquilizador para el clínico.

FENOMENO DE RAYNAUD:

Suele ser un signo temprano del LES. Se ha observado que se acompaña de un pronóstico mejor del promedio. Es raro que en los dedos aparezcan trastornos circulatorios importantes, y la presencia del fenómeno de Raynaud es un dato tranquilizador para el médico y el paciente.

VARIABLES MENOS IMPORTANTES:

Al valorar las tendencias y el ritmo de evolución del LES, otras observaciones tradicionales tienen relativamente menor utilidad por diversas razones. La velocidad de eritrosedimentación, como dato sorprendente, permanece elevado en casi todos los individuos con LES, incluso después de una respuesta clínica excelente. La leucopenia, que a menudo se observa, no puede correlacionarse con otros aspectos de la enfermedad o con la predicción de exacerbaciones futuras. Una excepción es el recuento absoluto de leucocitos, que guarda relación inversa con la actividad de la enfermedad. La prueba de ANTICUERPOS ANTINUCLEARES FLUORESCENTES, que es tan útil en el diagnóstico, más tarde

pierde utilidad pues sigue positiva en la mayoría de los Lúpicos a pesar del tratamiento, sea cual sea el curso clínico. La BIOPSIA RENAL da una información útil para la clasificación histopatológica, pero por el tiempo que media entre la aparición real de las lesiones y los datos histopatológicos, pierde algunas utilidades en la decisión clínica inmediata. El principal problema de esta prueba no es tanto la selección de unos cuantos glomérulos para la observación, como la incapacidad para repetirla de manera regular las veces necesarias. La BIOPSIA DE PIEL y estudios de inmunofluorescencia ha sido una adición interesante al armamento diagnóstico. No se ha confirmado todavía la esperanza de que las biopsias seriadas de piel permitirían una definición precisa del estado del depósito de complejos inmunes.

BASES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El tratamiento de ésta enfermedad se dirige a la supresión de sus manifestaciones; no exista tratamiento curativo.

1. El tratamiento conservador puede emplearse en una proporción elevada en pacientes con LES precoz o ligero.
- a) Las medidas generales de apoyo son importantes. Las exacerbaciones moderadas desaparacen generalmente en pocos días con el reposo, se recomendará al paciente que duerma mucho, no se canse y haga la siesta por la tarde. Las tensiones emocionales pueden precipitar una exacerbación. En estos pacientes de la luz ultravioleta se recomendarán a aquellos pacientes cuya enfermedad se reactiva con la exposición a la luz solar, por ejemplo: ACIDO PARAAMINOSALICILICO AL 10 o/o EN ALCOHOL, y se indicará a estos pacientes que eviten exponerse al sol. A veces si existen lesiones cutáneas aisladas, podrán controlarse por la aplicación tópica de

esteroides.

- b) **LOS SALICILATOS:** Controlarán a veces la artritis, la artralgia y la fiebre. Hay que emplear una cantidad suficiente de ASPIRINA para obtener una salicilemia de 15 a 20 mgs/100 ml (generalmente 3.6 a 5.4 gs. diarios). A menudo la fatigabilidad y el malestar general no mejoran con esta pauta, pero pueden ser preferibles a los efectos secundarios de otras medicaciones más potentes.
- c) **LOS ANTIPALUDICOS:** Producen a veces mejoría en el paciente con una sintomatología cutánea o articular mal controlada con la aplicación de pomadas o lociones protectoras de la luz solar, esteroides por vía tópica o la aplicación de salicilatos. Algunos pacientes con enfermedad moderada presentarán mejoría significativa. El empleo de estos fármacos puede posponer la necesidad de los esteroides. Algunos autores refieren que la administración concomitante de antipalúdicos permite reducir la dosis de mantenimiento con esteroides. La dosis inicial recomendada es de 250 mgs. de Cloroquina ó 200 mgs. de Hidroxicloroquina al día. Las lesiones cutáneas inician la mejoría en pocos días; la sintomatología articular quizá no presente mejoría hasta las 6 a 10 semanas. Si no se produce una mejoría significativa, la dosis se aumenta lentamente en incrementos de 125 mgs. para la Cloroquina o de 100 mgs. para la Hidroxicloroquina durante un período de 4 a 7 semanas hasta una dosis diaria total de 500-750 mgs. de Cloroquina y/o 400-600 mgs. de Hidroxicloroquina. Se ha sugerido que los pacientes con LES presentan sensibilidad aumentada a la toxicidad retiniana de la cloroquina. Esta toxicidad está en relación con la dosis administrada y la duración del tratamiento y los pacientes que tomen estos fármacos deberán ser sometidos a exámenes oftalmológicos frecuentes. Es recomendable suspender la administración de estos fármacos al cabo de 12 meses de tratamiento para

evitar la retinopatía. Las manifestaciones de la enfermedad suelen recidivar y, entonces, se puede administrar otra tanda de antipalúdicos.

2. **TRATAMIENTO CON CORTICOESTEROIDES:** Será necesario en la mayor parte de los pacientes con LES en algún momento de la evolución de su enfermedad; muchos tendrán que someterse a este tratamiento para toda su vida, de ahí que deban definirse claramente las indicaciones para el empleo de un tratamiento con esteroides. A continuación la información que proporcionamos puede aplicarse a su empleo en la mayor parte de las situaciones.

INDICACIONES: En general se acepta que las siguientes manifestaciones de LES son tributarias de la administración de CORTICOESTEROIDES:

GLOMERULONEFRITIS CLINICAMENTE ACTIVA
SINDROME NEFROTICO
AFECTACION DEL S.N.C.
ANEMIA HEMOLITICA
TROMBOCITOPENIA CON HEMORRAGIAS
MIOCARDITIS
MANIFESTACIONES SISTEMICAS COMO FIEBRE
MALESTAR INCAPACITANTE QUE NO RESPONDE A LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO MAS CONSERVADOR.
VASCULITIS QUE PRODUCEN INFARTOS CUTANEOS, RETINIANOS, DE LOS NERVIOS PERIFERICOS O CUALQUIER SITUACION EN QUE EL LES PONE EN PELIGRO LA VIDA DEL PACIENTE O PUEDA PRODUCIR INCAPACIDAD.

FARMACOLOGIA:

Los corticoesteroides son compuestos de 21 átomos de Carbono que derivan del Colesterol, la hormona natural, el Cortisol,

y los análogos sintéticos se absorben bien a partir del tubo digestivo, obteniéndose niveles plasmáticos 1-2 horas después de la administración de una dosis oral. Los esteroides se encuentran en el suero unidos a las proteínas plasmáticas (90o/o y en forma libre 10o/o), su transformación metabólica se produce especialmente en el hígado. El 80o/o de una dosis única se excreta en la orina en 2 días. Se emplean diversos preparados de glucocorticoides por sus propiedades antiinflamatorias, que son: disminución del edema, de la dilatación capilar, de la migración de leucocitos, de la fagocitosis y del depósito fibroblástico del colágeno producido por muchos tipos de lesiones (mecánicas, inmunológicas, químicas e infecciosas). Los efectos sobre las respuestas inmunológicas son variables y probablemente no tan importantes desde el punto de vista terapéutico como los efectos antiinflamatorios.

Estos fármacos tienen numerosos efectos adicionales, siendo los más importantes la elevación de la glicemia, la resistencia a la Insulina, catabolismo de las proteínas, redistribución de la grasa corporal, retención de sodio por los riñones, pérdida de potasio, miopatía, trastornos del sistema nervioso central, linfocitólisis y granulocitocis neutrófila.

ADMINISTRACION: El objetivo de cualquier tratamiento con corticoides consiste en obtener una supresión de las manifestaciones propias de la enfermedad con la mínima cantidad del fármaco posible. En general, preferimos administrar al principio dosis elevadas y después reducir gradualmente estas dosis para determinar las necesidades de mantenimiento. La dosis debe individualizarse cuidadosamente para cada paciente. Los pacientes con manifestaciones de LES con amenaza del pronóstico vital, entre los que se encuentran los que padecen de Glomerulonefritis activa deben comenzar con 50 a 100 mgs. de Prednisona o su equivalente, al día. En los individuos con una enfermedad menos grave se intentarán dosis menores.

Una vez controlada la enfermedad, la dosis se reducirá

lentamente. La reducción rápida de la dosis origina a menudo exacerbación de la enfermedad. Si no se puede controlar la enfermedad con 50-100 mgs. de Prednisona, se puede aumentar la dosis. No es raro que los pacientes con una crisis lúpica aguda necesiten de 200 a 300 mgs. de Prednisona al día en el tratamiento inicial. Una vez controlado el brote agudo los pacientes pueden mantenerse con 10 a 20 mgs. de Prednisona al día. Los esteroides deben darse por vía oral cuando sea posible. Para la administración intramuscular o intravenosa se dispone de los Succinatos (de Hidrocortisona, Metil prednisolona y Dexametasona), que son substitutos adecuados de las preparaciones orales. Las suspensiones de depósito de acción prolongada (generalmente preparados de Acetato o de Acetamida) presentan una absorción errática y, por lo tanto, son menos recomendables, sobre todo en situaciones agudas. Las dosis pueden darse una vez al día o pueden administrarse en 2 a 4 tomas. Recientemente se ha considerado con optimismo la administración de los corticoides a días alternos, dando la dosis total necesaria en 48 horas en una sola toma. Se ha demostrado claramente que se reducen los efectos secundarios y que la función de la corteza suprarrenal se conserva mejor; sin embargo se discute si con esta pauta se llega a controlar suficientemente la enfermedad, sobre todo en las afecciones del tejido conjuntivo.

Aunque todos los preparados de los esteroides tienen efectos secundarios parecidos, se han indicado algunas diferencias. Por ejemplo: Los esteroides que poseen grupo Alfa Fluoro (sobre todo la Triamcinolona) se han asociado con mayor frecuencia a la MIOPATIA ESTEROIDEA; la Dexametasona puede producir un aspecto CUSCHINOIDE más florido y un balance de calcio negativo; la Metilprednisolona y la Triamcinolona pueden inducir una NATRIURESIS intensa.

EFFECTOS SECUNDARIOS: La administración prolongada de corticoides se asocia a numerosos efectos secundarios, la mayor parte son dependientes de la dosis administrada.

INFECCIONES: Los corticoides pueden producir disminución de la resistencia a las infecciones; las infecciones generalmente superficiales o menores pueden transformarse en sistémicas o fulminantes. Las enfermedades quiescentes como la Tuberculosis, Bronquiectasias y Pielonefritis pueden exacerbarse o diseminarse. Los gérmenes considerados como no patógenos (hongos), producen a veces graves enfermedades sistémicas. Debido a que los sistemas locales y sistémicos de infección pueden quedar enmascarados, el diagnóstico y tratamiento se retrasan a menudo.

LAS REACCIONES MENTALES: Oscilan desde una ligera irritabilidad, euforia, nerviosismo e insomnio a depresión grave o psicosis orgánicas. Cualquier alteración importante del humor puede anunciar manifestaciones más serias.

Los efectos estéticos CUSCHINOIDES son aumento de peso, redistribución de la grasa corporal, con obesidad central o "Cara en LUNA LLENA", estrías, equimosis, acné e hirsutismo. La mayor parte de estos signos desaparecen en varios meses después de la detención del tratamiento. El hirsutismo puede ser permanente.

EL ULCUS PEPTICO: (Sobre todo gástrico), se observa con frecuencia creciente y su aparición parece estar más frecuentemente relacionada con la dosis administrada de esteroides. La mayoría de los pacientes que toman estos fármacos deben recibir a la vez antiácidos.

OSTEOPOROSIS: Aparece generalmente en los pacientes que han estado tomando corticoides por más de 6 meses. En el 10 a 15% de los pacientes sometidos a tratamiento prolongado se producen fracturas por compresión de las vértebras torácicas y lumbares (sobre todo en las mujeres post-menopáusicas). En los niños se enlentece el crecimiento óseo longitudinal.

LA MIOPATIA: Puede producirse debilidad y atrofia muscular con afectación primordial de los grupos musculares proximales de las

cinturas escapulares y pelviana; esta complicación se refiere con mayor frecuencia con la Triamcinolona que con otros esteroides, generalmente, aunque no siempre, la miopatía cede 3 ó 4 semanas después de haber omitido el tratamiento.

HIPERGLICEMIA: Puede ser iniciada o agravada por los esteroides, pero no es una contraindicación para el tratamiento; debe controlarse cuidadosamente una diabetes clínica; se realizarán ocasionalmente determinaciones del azúcar en la orina y en la sangre en todos los pacientes (sobre todo en los que presentan historia familiar de diabetes).

RETENCION DE SODIO Y AGUA Y LA HIPOCALEMIA: Producen dificultades en pacientes que reciben dosis elevadas de Cortisona o Cortisol. El problema se reduce cuando se utilizan derivados sintéticos con actividades mineralocorticoide menor y generalmente no son necesarios la restricción de sal o los suplementos complementarios de potasio, a no ser que se administren dosis elevadas.

OTROS EFECTOS SECUNDARIOS: Son irregularidades menstruales, aumento de la perspiración, pancreatitis aguda o atrofia pancreática, paniculitis nodular (al suspender la administración de esteroides), necrosis aséptica de la cabeza del fémur. Se ha referido catarata subcapsular posterior, generalmente bilateral, en hasta 40o/o de pacientes que han recibido dosis moderadas o elevadas de esteroides durante períodos prolongados (1-2 años) el grado de opacidad del cristalino parece estar relacionado con la dosis de esteroides. Aunque raros, en niños, en los que se ha suspendido bruscamente la administración de corticoesteroides, o se ha cambiado a otro preparado, se ha observado pseudo tumores cerebrales; los signos y síntomas pueden remedar los de un tumor verdadero.

Un aumento temporal de la dosis de corticoides se sigue generalmente de una disminución de la presión del LCR; la recaída

puede evitarse disminuyendo la dosis muy gradual durante varias semanas. La Tromboflebitis y la arteritis necrotizante (sobre todo en la artritis reumatoidea) se atribuyen a menudo al tratamiento con corticoesteroides. Los datos al respecto son contradictorios.

10. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL:

Los síntomas de HIPOADRENALISMO pueden aparecer durante un stress intenso (Ej.: una enfermedad intercurrente seria o en una intervención quirúrgica), en pacientes que reciben dosis de mantenimiento de Corticoesteroides, o a los 6 meses o más después de haber interrumpido el tratamiento. El grado de falta de respuesta del eje HIPOFISOSUPRARRENAL parece estar relacionado con la dosis de esteroides, la pauta de administración (cada día o cada 48 horas) y la duración del tratamiento. Aunque algunos estudios indican que el grado de afectación de este eje HIPOFISOSUPRARRENAL es inferior al esperado en algunas situaciones, muchos de los autores coinciden en que la mayoría de los pacientes, sometidos a tratamiento prolongado con esteroides, que sufren una anestesia general o una intervención mayor, deben recibir dosis suplementarias de corticoides.

Adminístreces ACETATO DE CORTISONA a dosis de 100 mgs. por vía IM, 24 horas antes y otra vez justo antes de la intervención. Durante la intervención se infundirán 100 mgs. de SUCCINATO o SULFATO DE HIDROCORTISONA por vía IV. Después de la intervención, las dosis de esteroides se reducen hasta su nivel habitual de mantenimiento en 2 a 5 días si no se observan complicaciones.

3. TRATAMIENTO CITOTOXICO:

Artículos recientes indican que algunos pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que no responden a tratamiento esteroideo, mejoran con citotóxicos como la AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA y CLORAMBUCIL. No se dispone todavía de

estudios suficientemente controlados que demuestren el interés de estos fármacos en el tratamiento del LES. En la actualidad, su empleo debe limitarse a los pacientes que no han respondido de manera clara al tratamiento convencional o que presentan contraindicaciones importantes para la administración de dosis elevadas de esteroides. Los citotóxicos, probablemente no son eficaces como fármacos únicos en el tratamiento del LES y deben emplearse únicamente combinados a los esteroides.

CURSO Y PRONOSTICO

El LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO está caracterizado por remisiones y exacerbaciones de varias manifestaciones clínicas. El curso clínico es a menudo prolongado, y puede durar por muchos años, o bien puede agudizarse en cualquier momento. La remisión espontánea puede ocurrir así como también puede observarse exacerbaciones por hipersensibilidad a ciertas drogas.

El pronóstico individual en un paciente con LES es relativamente impredecible, varía mucho, según los órganos que son afectados y según la intensidad de la reacción inflamatoria. Los pacientes con nefritis, y con menor frecuencia los que sufren miocarditis, tienen peor pronóstico que aquellos otros cuya inflamación se limita a las membranas serosas, las articulaciones y la piel. De ordinario, el curso del LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO es crónico y recurrente, en casos raros la enfermedad sigue un curso agudo, fulminante, que termina con la muerte del paciente en el plazo de unas cuantas semanas.

ANALISIS DEL ESTUDIO

PARA ESTE ESTUDIO, EL ARCHIVO DEL HOSPITAL GENERAL DEL IGSS PROPORCIONO LAS PAPELETAS DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO; SE REALIZO UNA REVISION MINUCIOSA DE TODOS LOS DATOS, CRITERIOS, TRATAMIENTO, EVOLUCION, ETC. DE LAS MISMAS. A CONTINUACION SE PRESENTA EL ANALISIS POR MEDIO DE TABLAS Y GRAFICAS ESTADISTICAS DE DICHO ESTUDIO.

TABLA No. 1

No.	EDAD	SEXO
1.	19 años	Femenino
2.	38 años	Femenino
3.	38 años	Femenino
4.	23 años	Femenino
5.	26 años	Femenino
6.	16 años	Femenino
7.	20 años	Femenino
8.	34 años	Femenino
9.	41 años	Femenino
10.	38 años	Femenino
11.	27 años	Femenino
12.	53 años	Femenino
13.	43 años	Femenino
14.	19 años	Masculino
15.	27 años	Masculino
16.	54 años	Masculino

TABLA No. 2

DIAGNOSTICO DE INGRESO

1. Eritema multiforme
2. Lupus Eritematoso Sistémico
3. Artritis reumatoidea
4. Lupus Eritematoso Sistémico
5. Lupus Eritematoso Sistémico
6. Fiebre reumática-derrame pleural
7. Abscesos múltiples en muslo
8. Púrpura de Henoch Schönlein
9. Artritis reumatoidea, LES a descartar. Hipertensión arterial
10. Artritis reumatoidea
11. Fiebre reumática vs. Síndrome de conversión
12. Lupus Eritematoso Sistémico
13. Lupus Eritematoso Sistémico
14. Lupus Eritematoso Sistémico
15. Lupus Eritematoso Sistémico
16. Lupus Eritematoso Sistémico

DIAGNOSTICO DE INGRESO Y PORCENTAJES

- | | |
|--------------------------------------|----------|
| 1. Lupus Eritematoso Sistémico | 50o/o |
| 2. Artritis reumatoidea | 18.75o/o |
| 3. Otros diagnosticos..... | 18.75o/o |
| 4. Fiebre reumática..... | 12.50o/o |

TABLA No. 3

PRINCIPALES SINTOMAS QUE REFERIAN LOS PACIENTES A SU INGRESO

Artralgia generalizadas	100.00o/o
Astenia	56.25o/o
Adinamia	50.00o/o
Mialgia generalizadas	43.75o/o
Eritema facial	25.00o/o
Anorexia	25.00o/o
Pérdida de peso	18.75o/o
Hormigueos en el cuerpo	18.75o/o
Fiebre	18.75o/o
Fotosensibilidad	12.50o/o
Cefaléa	6.25o/o
Hemorragia gingival	6.25o/o
Adenopatía	6.25o/o
Disnéa	6.25o/o
Edema de articulaciones	6.25o/o

TABLA No. 4

PORCENTAJE DE PACIENTE QUE PRESENTABAN CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Artritis sin deformidad	93.75o/o
Células LE positivas	93.75o/o
Leucopenia	62.50o/o
Proteinuria	56.25o/o
Leucocituria	56.25o/o
Eritema facial	43.75o/o
Pleuritis-pericarditis	37.50o/o
Fotosensibilidad	37.50o/o
Test falso positivo para sífilis	28.50o/o
Psicosis-convulsiones-encefalopatía	18.90o/o
Úlceras nasales-orales	12.50o/o
Alopecia	6.25o/o
Fenómeno de Raynaud	6.25o/o
Lupus discoide	0.00o/o

NOTA:

El examen de células LE, se efectuó en los 16 pacientes.
El examen serológico para descartar sífilis, se efectuó en 7 pacientes, 2 fueron positivos.

TABLA No. 5

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON ENFERMEDAD MIXTA DEL COLAGENO

Lupus Eritematoso Sistémico y Dermatomiositis	12.50o/o
Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoidea	6.25o/o

TABLA No. 6

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON VELOCIDAD DE SEDIMENTACION ALTA

93.75o/o

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON VELOCIDAD DE SEDIMENTACION NORMAL

6.25o/o

TABLA No. 7

Porcentaje de pacientes que presentaron anemia	81.25o/o
Porcentaje de pacientes que no presentaron anemia	18.75o/o

TABLA No. 8

SE EFECTUO EXAMEN DE FACTOR ANTINUCLEAR EN 15 PACIENTES DE LOS CUALES 12 PACIENTES FUERON POSITIVOS Y 3 PACIENTES PRESENTARON NEGATIVIDAD EN EL EXAMEN. A CONTINUACION LOS PORCENTAJES.

ANTICUERPO ANTINUCLEAR POSITIVO	80o/o
ANTICUERPO ANTINUCLEAR NEGATIVO	20o/o

NOTA:

No se practicó el examen de ANTICUERPOS ANTINUCLEARES en 1 paciente.

TABLA No. 9

De los 16 pacientes que nos ocupamos en este estudio, únicamente a 4 de ellos se les practicó examen de COMPLEMENTO con un 100o/o de positividad (hipocomplementemia)

DE LOS TRES PACIENTES A QUIENES SE LES PRACTICO BIOPSIA DE PIEL, DOS SALIERON POSITIVOS PARA DERMATOMIOSISTIS Y UNO FUE NORMAL.

TABLA No. 10

De las 12 BIOPSIA RENALES efectuadas, los resultados son los siguientes:

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA	
FOCAL.....	3 casos = 50 o/o
Glomerulonefritis membranoproliferativa	
difusa	2 casos = 16.66o/o
Glomerulonefritis Túbulointersticial.....	1 caso = 8.33o/o
Biopsia renal normal	3 casos = 25.00o/o

NO SE PRACTICO BIOPSIA RENAL A 4 PACIENTES:

NOTA:

Es evidente que el número de BIOPSIAS RENALES NORMALES es alto; sin embargo, debe considerarse el que en nuestro medio no se cuenta con métodos de inmunofluorescencia y/o microscópico electrónico, que lógicamente nos darían datos más fidedignos de lo que en realidad está aconteciendo a nivel glomerular.

TABLA No. 11

TRATAMIENTO

Porcentaje de pacientes que recibieron corticoesteroides más A.S.A. u otros analgésicos menores (Ibuprofén, Indometacina, Butazolidina, Propoxifeno etc.).....	81.25o/o
Porcentaje de pacientes que recibieron corticoesteroides más cistostáticos y drogas antimaláricas	12.50o/o

Porcentaje de pacientes que recibieron
tratamiento sintomático 6.25o/o

TABLA No. 12

COMPLICACIONES

Pacientes sin complicaciones 50 o/o = 8 casos

CARDIOVASCULARES

(I.C.C. Miocarditis) 25 o/o = 4 casos

INFECCIOSAS

(B.N.M. T.B. pulmonar, stafilococcemia,
pionemotorax) 18.75o/o = 3 casos

OTRAS COMPLICACIONES

(Cushing
paresia de M.I.I.) 6.25o/o = 1 caso

TABLA No. 13

Porcentaje de pacientes fallecidos
durante los 9 años que contempla
nuestro estudio 31.25o/o

Porcentaje de pacientes vivos durante los
9 años que contempla nuestro estudio. 68.75o/o

**CAUSAS DE MUERTE DE LOS PACIENTES
FALLECIDOS**

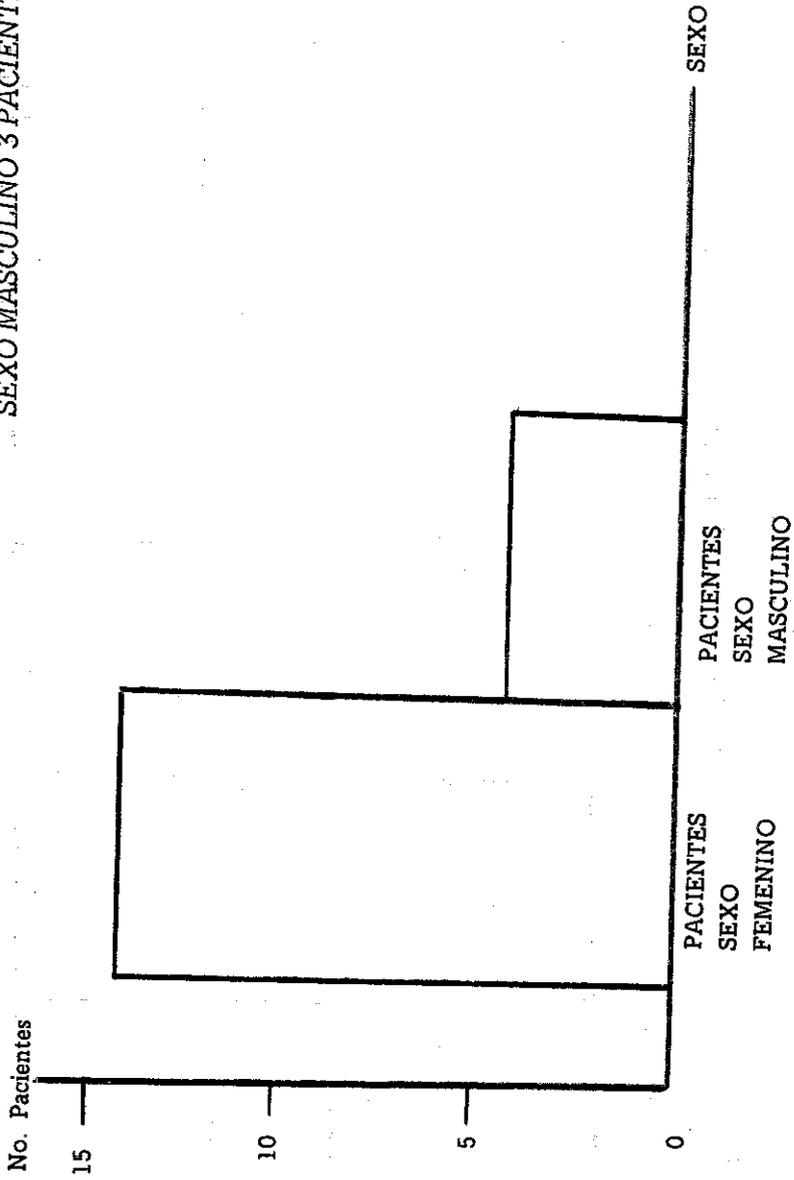
Encefalitis Lúpica = 2 pacientes

Encefalitis Lúpica, Insuficiencia
cardíaca congestiva secundaria a
miocarditis 1 paciente

Insuficiencia renal crónica
secundaria a nefropatía lúpica. 2 pacientes

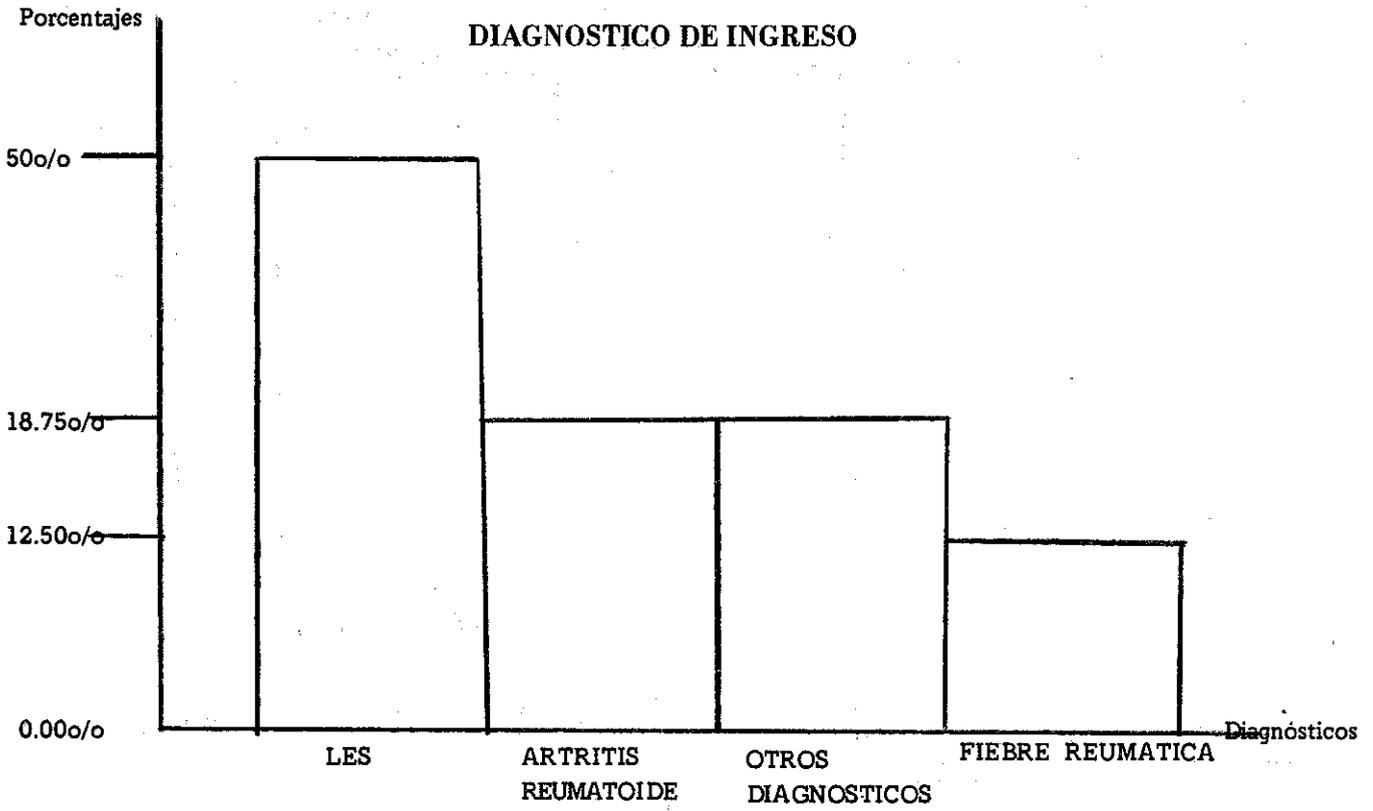
GRAFICA No. 1

SEXO FEMENINO 13 PACIENTES
SEXO MASCULINO 3 PACIENTES



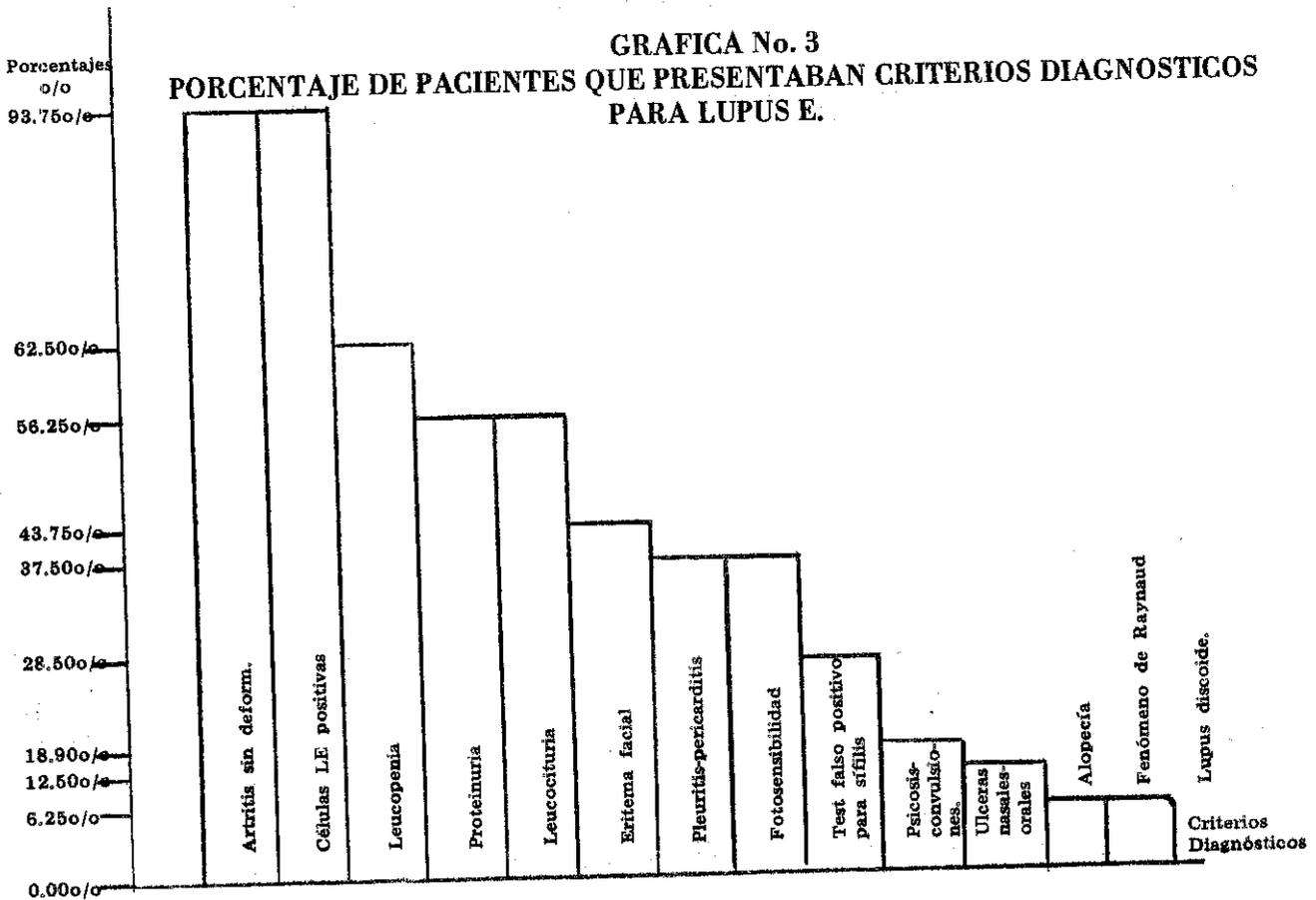
GRAFICA No. 2

DIAGNOSTICO DE INGRESO

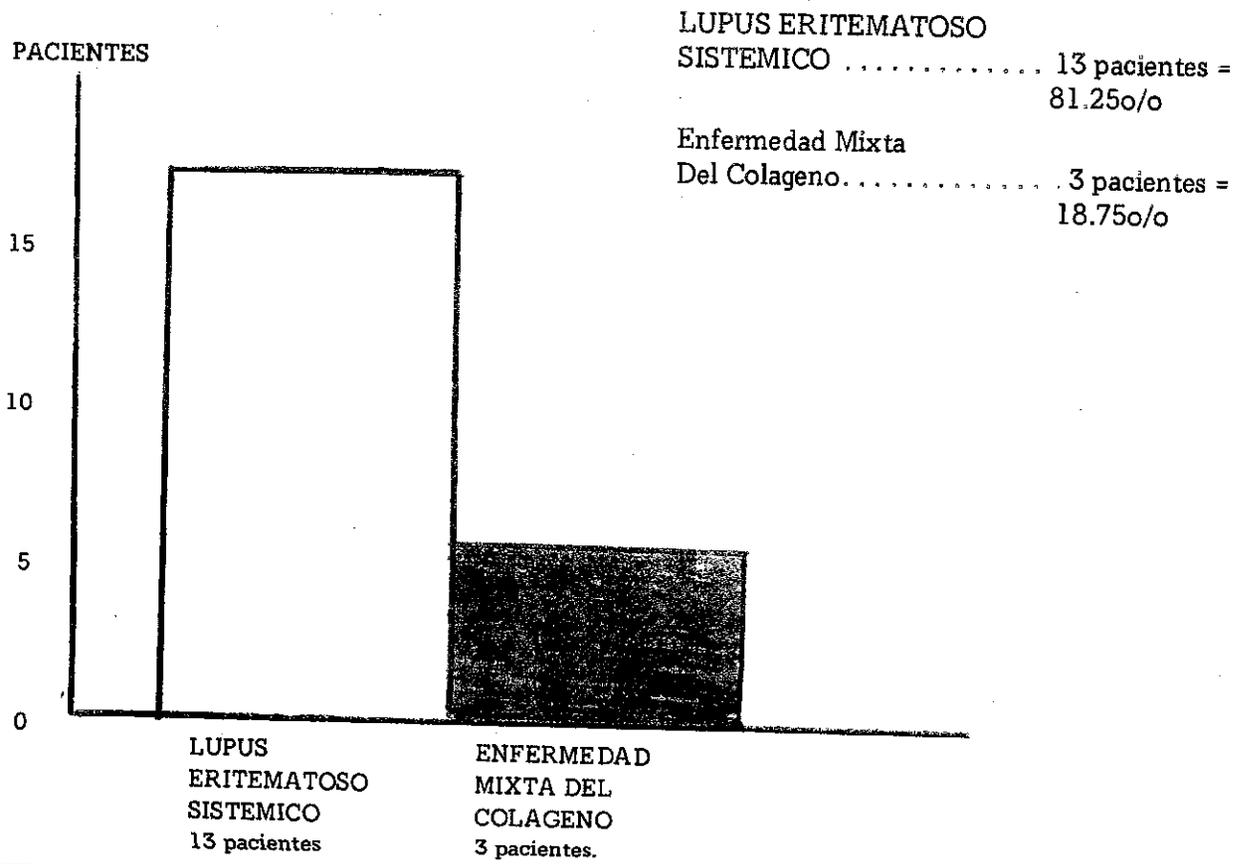


Porcentajes
o/o

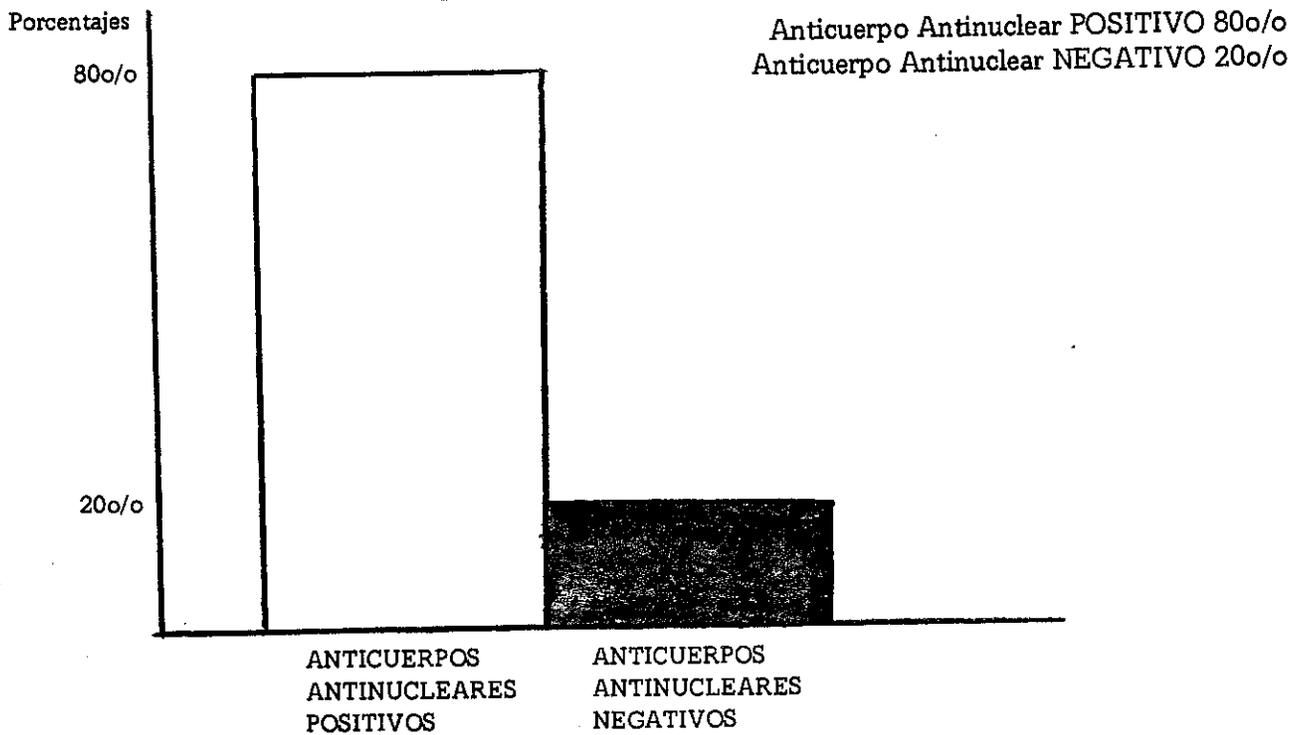
GRAFICA No. 3
PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTABAN CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LUPUS E.



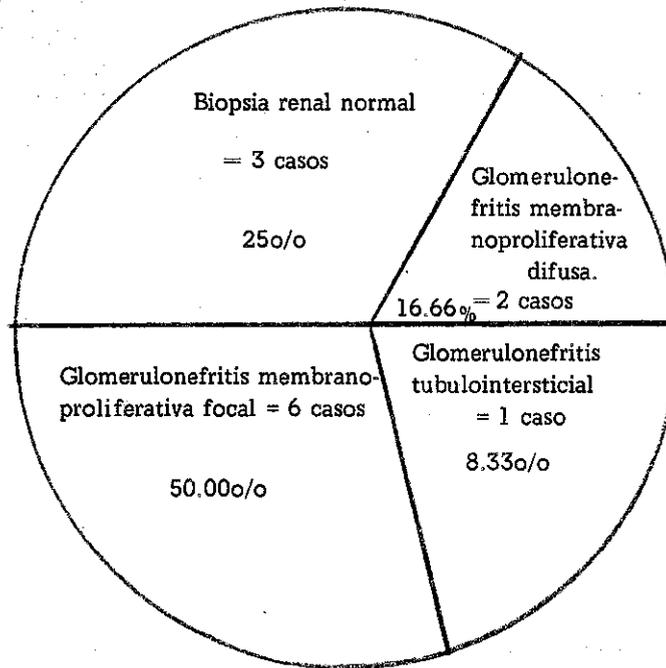
GRAFICA No. 4 RELACION LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO – ENFERMEDAD MIXTA DEL COLAGENO



GRAFICA No. 5 ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

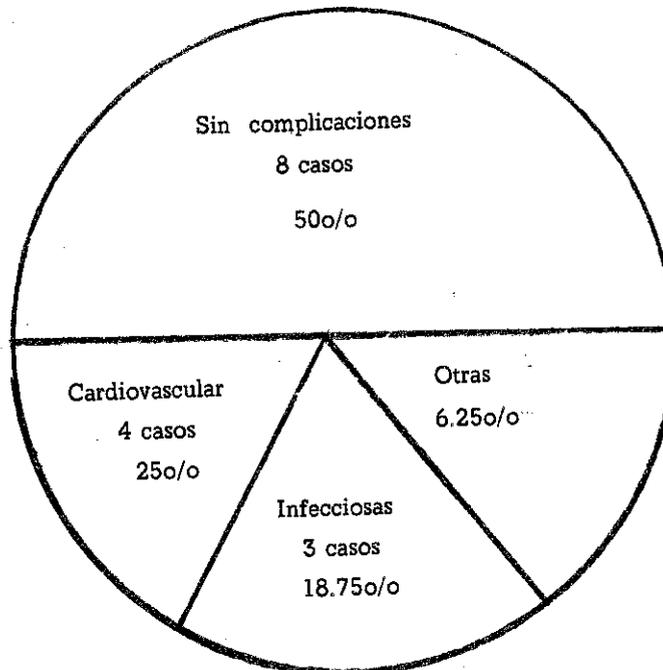


GRAFICA No. 6 BIOPSIA RENALES



En esta gráfica se puede observar el alto porcentaje de Glomerulonefritis membranoproliferativas, en relación a los otros hallazgos de BIOPSIA RENAL.

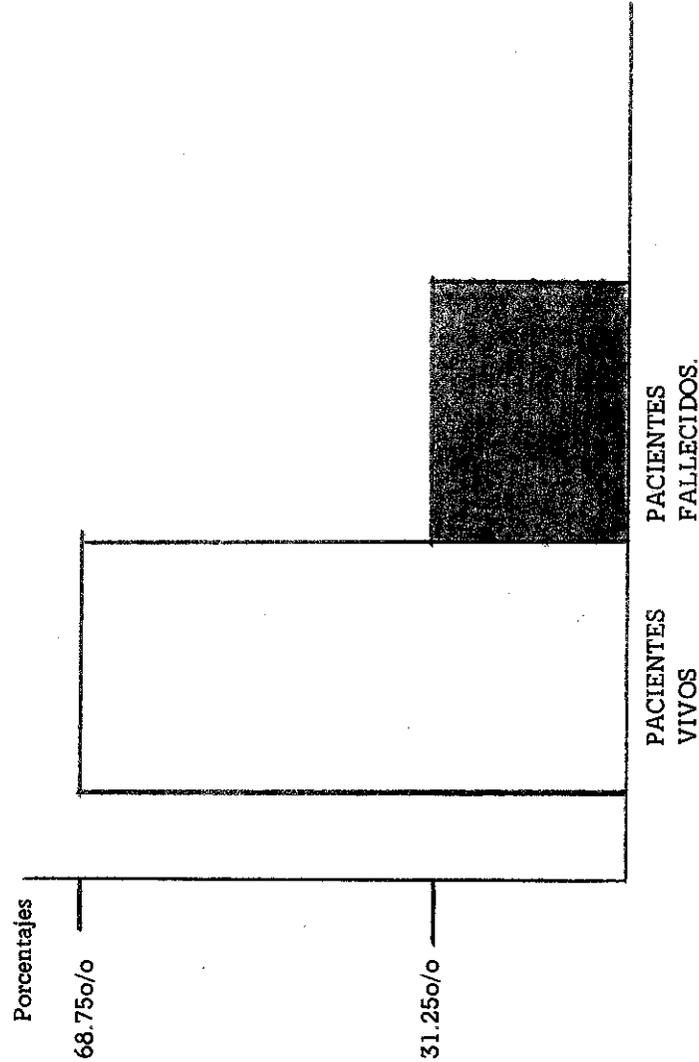
GRAFICA No. 7 COMPLICACIONES



En esta gráfica se evidencia que el mayor porcentaje de pacientes de nuestro estudio, no presentaron complicaciones; asimismo podemos notar, que fueron de tipo cardiovascular, el mayor porcentaje de complicaciones observadas.

MORTALIDAD DETECTADA EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

PACIENTES VIVOS 11 = 68.75o/o
 PACIENTES FALLECIDOS. 5 = 31.25o/o



CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio se confirmó que el LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO es una enfermedad que afecta principalmente a gente joven ya que obtuvimos un promedio de edad de 32 años en nuestros pacientes.
2. El 100o/o de los pacientes presentaron ARTRALGIAS generalizadas.
3. Los criterios diagnósticos que más se cumplieron, fueron ARTRITIS SIN DEFORMIDAD 93.75o/o; CELULAS LE POSITIVAS 93.75o/o.
4. El cambio más notable que se encontró en la BIOPSIA RENAL fue GLOMERULONEFRITIS MEMBRANO PROLIFERATIVA FOCAL Y DIFUSA.
5. El porcentaje de paciente con LES, en el sexo femenino fue 81.1o/o. El porcentaje de pacientes con LES, en el sexo masculino fue 18.9o/o.
6. La paciente más joven detectada en nuestro estudio, fue una niña de 16 años que falleció de encefalitis fulminante.
7. El paciente de más edad detectado en nuestro estudio, fue un hombre de 54 años con enfermedad mixta del colágeno (Dermatomiositis-LES).
8. Por la múltiple sintomatología que presentaba un paciente fue catalogado como SINDROME DE CONVERSION, a su ingreso.
9. La asociación más frecuentemente encontrada en ENFERMEDAD MIXTA DEL COLAGENO FUE LES - DERMATOMIOSITIS = 2 casos.

10. EL FACTOR ANTINUCLEAR fué positivo en 80o/o de pacientes.
11. A los cuatro pacientes a quienes se efectuó EXAMEN DE COMPLEMENTO se encontró bajo en un 100o/o.
12. En el 93.75o/o de los pacientes la velocidad de sedimentación se encontró elevada.
13. La BIOPSIA RENAL fué normal en tres casos, sin embargo debe considerarse que en nuestro medio no se cuente con métodos de INMUNOFUORESCENCIA Y/O MICROSCOPIO ELECTRONICO, que lógicamente nos darían datos más fidedignos de lo que en realidad está aconteciendo a nivel glomerular.
14. Las complicaciones más frecuentemente encontradas en nuestro estudio fueron:

SISTEMA CARDIOVASCULAR: I.C.C. Miocarditis. 25o/o
 INFECCIOSAS: B.N.M. T.B. Pionemotorax. 18.75o/o del total de los casos.
15. El único criterio que no se observó en ningún paciente fué LUPUS DISCOIDE.
16. Durante los 9 años que comprende nuestro estudio la mortalidad fué de 31.25o/o.

RECOMENDACIONES

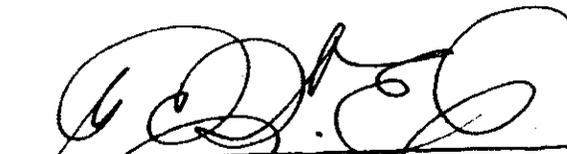
1. Sería conveniente que en el Departamento de Patología del Hospital General del IGSS, se contara con métodos de diagnóstico más sofisticados: INMUNOFUORESCENCIA - MICROSCOPIO ELECTRONICO, con el objeto de obtener resultados anatomopatológicos más específicos y más fidedignos.
2. Que se practiquen más BIOPSIA DE PIEL en aquellos pacientes que presenten sintomatología cutánea.
3. Que se instituya tratamiento a base de CORTICOESTEROIDES únicamente en aquellos pacientes que presentan sintomatología y signología Renal, Pulmonar, Cardiovascular y Neurológica. En los pacientes que presentan sintomatología leve, que se les instituya únicamente tratamiento sintomático.
4. Que se practique más el examen de COMPLEMENTO SERICO en todo paciente en que se sospeche LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.
5. Que se practique más el examen de FACTOR ANTINUCLEAR en todo paciente en que se sospeche LES.
6. Que no se clasifique como Lúpico a todo paciente que presente positividad en el examen de CELULAS LE. De manera similar, que no se descarte la posibilidad de un LUPUS en aquellos pacientes que presentan negatividad en el examen de CELULAS LE.
7. Que el clínico explique perfectamente la evolución de la enfermedad a todo paciente con LES confirmado, a modo de que estos conozcan las causas que pueden exacerbar su enfermedad.

8. Que todo paciente con LES confirmado sea visto periodicamente por el clínico, a modo de evaluar, por métodos de laboratorio inclusive, cualquier proceso que sugiera agudización o exacerbación de la enfermedad.
9. Que se descarte por cualquier método la posibilidad de un PSEUDOLUPUS, en todo paciente a quien se pretenda iniciar tratamiento para LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrams G. G. *Pathologic Correlations in Sistemic Lupus Erthematosus*. University Michigan. Medical C. 223. 1975.
2. Alarcón Segovia D. Wakim K. G. and Wortginton J. W. *Clinical and Experimental Studies on Hidralazyne Syndrome and its relationships to Sistemic Lupus Erythematosus*. p. 332. 1976
3. *Anal of Internal Medicine: Dec. 1972. Vol. 77. No. 6.*
4. *Archivo de Medicina Interna: Volumen 291, número 14; Progressión of Messangial and focal to difuse Lupus Nephritis. p. 692, 1977.*
5. Baldwim D.S. *The Clinical Course of the Proliferative and Membranous forms of Lupus Nephritis*. ANN. Internal Medicine. 929. 1974.
6. Boulton Cameron J.S. — Jones M. Robinson R. *Treatment of Lupus Nephritis With Cyclophosphamide: Lancet*. 846. 1970
7. Cavallo Tito, William R. Cameron: *Inmunopathology of Early and Clinicaly Silent Lupus Nephropathy: The American Journal of Pathology. Volumen 87. pp 1. 1977.*
8. Canoso J.J. Cohen A.S. *Malignancy in a series of patients with Sistemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Rheum. 383. 1974.
9. Cheatum D.E. Hurd E.R. Strunk S.W. *Renal Histology and Clinicaly Course of Sistemic Lupus Erythematosus*. p 90. 1977.
10. Drinkard J.P. Stanley T. Dornfiel L. *Azathioprine and Prednisone in the treatment of adults with Lupus Nephritis. Med. (Baltimore) 411. 1970.*

11. Estes D. Christian C.L. *The Natural History of Sistemic Lupus Erythematosus by prospective analysis.* Med. 50. 1975.
12. Fries J.F. *Aspectos Clínicos del Lupus Eritematoso Sistémico.* Clínicas de Norteamérica. Marzo 1977. 229.
13. Frion G.J. *The LE Phenomenon and Antinuclear Antibodies.* Clinical significance of titers and Fluorescence Patterns. Am. J. Clin. Pathology No. 61. 59. 1974.
14. Harrison. *Medicina Interna.* 4a. Edición en español, 2193.
15. Nisengard R.J. Jablodonka S. *Diagnosis of Sistemic Lupus Erythematosus; Importance of Antinuclear Antibody Titer and Peripheral Staining Patterns.* Arch. Derm. 111. 1975.
16. Pollac V.E. Pirani C.L. *Renal Histologic Findings in Sistemic Lupus Erythematosus.* Mayo Clinic 1964. p 630.
17. *Preliminary Criterial for the classification of Sistemic Lupus Erythematosus.* 643. 1977.
18. Robins Stanley R. *Tratado de Patología.* 3a. Edición en español. p. 233.
19. Rosenfeld M.G. *Washington U. School of Medicine, Terapéutica Médica.* 372. 1976.
20. Shur P.H. Sanson J. *Inmunological factors and clinical activity in Lupus Erythematosus.* N. England. J. Med. 270. 1975.
21. Wallach Howard. W. *Arch, Med.* Vol. 137. 532. 1977.
22. Wolkove N. Frank. *Lupus Pericarditis.* Can. Med. Assoc. 1331. 1974.
23. Castro, V. O.; Bethancourt, M.C.; Galicia, C.J.C.; Cordón, C.O. *Nefropatía Lúpica, XXVIII Congreso Nacional Medicina.* Nov. 1976.



Br. Edgar Rodolfo Duarte O.



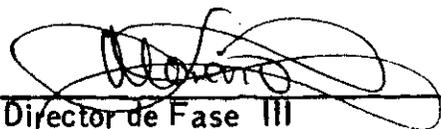
Asesor
Dr. Carlos Bethancourt



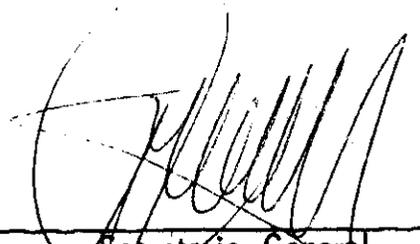
Asesor
Dr. Oscar Ayau



Revisor
Dr. Federico Sánchez

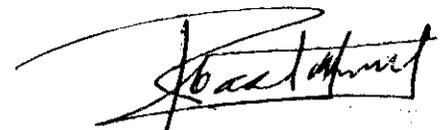


Director de Fase III
Dr. Mario Moreno



Secretario General
Dr. Raúl Castillo

Vo.Bo.



Decano
Dr. Rolando Castillo Montalvo