

ARTÍCULOS ORIGINALES

Lupus eritematoso sistémico. Comportamiento clínico biológico

Lupus erythematosus, systemic. Clinical biological behavior

Dr. Rafael Pila Pérez; Dr. Rafael Pila Peláez; Dra Carmen Guerra Rodríguez; Dr Jorge Estrada Vidal; Dr Miguel Paulino Basulto

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y observacional de las manifestaciones clínico - biológicas que presentaron a lo largo de su evolución 50 pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico entre el 1 de enero de 1982 y el 1 de enero de 1996 en el servicio de medicina interna del Hospital Manuel Ascunce Domenech. Las manifestaciones iniciales más frecuentes fueron las articulares (70%), la fiebre (46%) y las manifestaciones cutáneas (30%), además de los síntomas generales que más frecuentemente se presentaron a lo largo de la evolución de los enfermos. La nefropatía se presentó en el 50% de los pacientes. De las manifestaciones biológicas resalta que las células LE se presentaron con una incidencia superior a la de otras series y que a dos pacientes no se pudo realizar los anticuerpos nucleares.

DeCS: ESTUDIOS TRANSVERSALES; EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA; LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

ABSTRACT

A descriptive, cross-sectional and observational study was carried out of clinical manifestations that 50 patients diagnosed with systemic lupus erythematosus presented during their evolution from January 1st, 1982 to January 1st, 1996 in the internal medicine service of Manuel Ascunce Domenech Provincial Hospital.

The early more frequent manifestations were articular (70%), fever (45%) and cutaneous (30%) together with general symptomatology. Nephropathy occurred in 50% of patients.

In the biological manifestations, it is noteworthy that LE Cells presented with incidences higher than other series. Antinuclear antibodies test could not be performed in two patients.

DeCS: CROSS- SECTIONAL STUDIES; EPIDEMIOLOGY, DESCRIPTIVE; LUPUS ERYTHEMATOSUS, SYSTEMIC.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad recidivante aguda o crónica de causa desconocida. La base de esta entidad es un estado inmunológico semejante al autoinmune que se caracteriza por la formación de anticuerpos contra numerosos antígenos nucleares, citoplasmáticos y de la membrana nuclear. El carácter sistémico del lupus fue señalado por Kaposi¹ en 1872, y la ulterior observación de Osler en 1904² de lesiones viscerales sin participación cutánea, por lo que el lupus eritematoso sistémico (LES) comienza a ser considerado como una enfermedad donde las lesiones viscerales juegan un papel importante quedando relegadas las lesiones dermatológicas a simples manifestaciones visibles de aquella.³

Hasta el momento no se ha identificado alguna causa que explique la patogenia del LES, aunque se cree que en ella intervienen factores genéticos, hormonales, metabólicos y ambientales, así como defectos primarios del sistema inmunitario.

Complejos antígenos – anticuerpos circulantes parecen depositarse en las membranas basales de los vasos que irrigan los órganos diana, actuando de esta forma como mediadores de la inflamación. Son numerosos los órganos que pueden afectarse, y entre ellos están la piel, las articulaciones, las superficies serosas, el corazón, los pulmones, los riñones, y el Sistema Nervioso Central. Las manifestaciones clínicas del LES son muy variadas, y van desde un cuadro sistémico leve típico limitado a una

erupción facial por un fenómeno de fotosensibilidad y una artritis difusa transitoria, hasta una enfermedad fulminante que amenaza la existencia del enfermo con afectación importante de diversos órganos dianas como los mencionados anteriormente. Su curso clínico puede ser fulminante o tórpido, pero por lo general se caracteriza por períodos de remisión y recaídas.^{3,4}

Su causa no ha sido determinada, se señala el trastorno autoinmune como el mecanismo etiopatológico fundamental, ya que éste podría alterar el delicado equilibrio existente entre inmunidad y tolerancia, y originar el desarrollo de anticuerpos contra los elementos celulares.^{4,5}

El propósito de nuestro trabajo es presentar las características clínicas y biológicas en 50 pacientes con diagnóstico de LES estudiados en nuestro servicio de medicina interna.

PACIENTES Y METODOS

Hemos revisado las historias clínicas con diagnóstico de LES de pacientes estudiados en el servicio de medicina interna del Hospital Manuel Ascunce Domenech de Camagüey, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1982 y el 1 de enero de 1996. De aquellos fueron seleccionados 50 pacientes que reunían cuatro de los criterios de la American Rheumatism Association para el diagnóstico de LES.⁶

Se recogieron de cada historia clínica las manifestaciones clínicas y biológicas atribuidas al LES. Los datos clínicos fueron agrupados por aparatos y sistemas.

Dentro de las manifestaciones biológicas se consideraron las siguientes: velocidad de sedimentación globular > 25mm a la primera hora; anemia: hemoglobina < 11 g/l y 12 g/l en la mujer y varón respectivamente; leucopenia < 4000 leucocitos/mm³; linfopenia < 1200 linfocitos/mm³; trombopenia < 100 000 plaquetas/mm³ disminución del complemento sérico C3 < 82% o < 125 mg% cuando se efectuó por nefelometría: C4 < 25 mg% y CH50 < 9 mg por fotometría; aumento de la disminución de la tasa de inmunoglobulinas (valores normales entre 800-1 800 mg%); presencia en dos o más ocasiones del fenómeno LE positivo; anticuerpos antinucleares (ANA), serología luética y factor reumatoide positivo.

La determinación de C3, C4 e inmunoglobulinas se realizaron por inmunodifusión radial (Mancini) en los primeros años y después por nefelometría y radioinmunoanálisis (RIA). Los anticuerpos antinucleares al principio fueron realizados por el método de Fischer.

La serología de Lues se efectuó por el test de VDRL y el factor reumatoide por la técnica de Látex.

En todos los casos se revisaron las radiografías del tórax y el ECG.

De los 50 pacientes se les realizó biopsia renal a 25 que fueron estudiadas histológicamente por microscopia óptica y utilizando para la clasificación los criterios de la OMS.⁷ Estos enfermos tenían proteinuria > 0,5 g/día, sedimento urinario patológico y hematíes más de cinco por campo. En algunos enfermos se efectuaron determinadas exploraciones complementarias, encaminadas a confirmar la participación de un órgano en la afectación sistémica de la enfermedad, como ecocardiografía y ultrasonografía, entre otras.

La frecuencia de las manifestaciones clínicas se expresa en porcentaje del total de enfermos revisados, mientras que los referidos a alteraciones biológicas y a los resultados de la biopsia renal lo están con respecto al total de enfermos en que participaron las determinaciones o la biopsia.

A la muestra aleatoria de tamaño 50 se le realizó el estudio estadístico: prueba de hipótesis de proporciones. Después de calcular la frecuencia de aparición de cada uno de los posibles valores, se procesaron con el sistema Microstat en una micro-computadora IBM compatible.

RESULTADOS

De los 50 pacientes, cinco (10 %) pertenecieron al sexo masculino con un promedio de edad de 38 años, lo cual fue significativo ($p < 0,01$).

En seis pacientes existen antecedentes de un pariente con primer grado de la enfermedad (padre o madre).

En cuatro de nuestros pacientes se demostró que dos recibían tratamiento anterior al comienzo del LES de hidantoína, uno de hidralazina y otra de anticonceptivos orales durante largo tiempo.

Las manifestaciones de comienzo más frecuentes fueron cuadros clínicos iniciales: nefropatía, síndrome hemorrágico, síndrome de Raynaud, flebotrombosis, afectación del estado general y pleuropericarditis.

En 32 pacientes (64 %) el comienzo de la enfermedad fue oligosintomático, y en los restantes el síndrome inicial se manifestó por dos o más síntomas (tabla 1).

Tabla. 1 Incidencia de las manifestaciones iniciales (n=50)

Manifestación	%
Articulares	70
Fiebre	46
Erupción Cutánea	30
Nefropatía	8
Síndrome hemorrágico	4
Síndrome de Raynaud	4
Flebotrombosis	4
Afectación del estado general	4
Pleuropericarditis	4

Fuente: expedientes clínicos. **P<0, 01**

Varios enfermos presentaron dos o más manifestaciones

La afectación articular fue la más frecuente en 46 pacientes (92 %) ($p<0, 01$), el 62 % aquejaba solamente artralgia, mientras que el 28 % presentó artritis.

El 44 % de los enfermos manifestaron participación cardíaca, pericarditis (30 %), miocardiopatía (10 %) y endocarditis (4 %).

En 14 pacientes (2 %) hubo participación digestiva que se distribuyó de la siguiente forma: epigastralgia (4 %), ascitis (4 %), disfagia (2 %) y hepatomegalia (18 %). Presentaron manifestaciones musculares el 18% de la serie. El 14% padecía atrofia muscular y el 4 % mialgias.

El 10 % tuvo manifestaciones oculares: queratoconjuntivitis (6 %) y nódulos coroides en (4 %) (Tabla 2).

Tabla 2. Manifestaciones Clínicas (n=50)

Manifestación	%
Manifestaciones articulares	90
Artralgias	62
Artritis	28
Manifestaciones cardíacas	44
Pericarditis	30
Miocardopatía	10
Endocarditis	4
Manifestaciones digestivas	28
Epigastralgia	4
Derrame Peritoneal	4
Disfagia	2
Hepatomegalia	18
Manifestaciones musculares	18
Atrofia muscular	14
Mialgias	4
Manifestaciones oculares	10
Queratoconjuntivitis	6
Nódulos coroideos	4

Fuente: expedientes clínicos **P<0, 01**

Varios enfermos presentaron dos o más manifestaciones

En el 90 % y el 88 % apareció fiebre y alteraciones del estado general (astenia, anorexia, y pérdida de peso) respectivamente, siendo los mismos significativos ($p < 0, 01$).

En 41 pacientes (82 %) ($p < 0, 01$) se presentaron alteraciones de piel y mucosas de diversas localizaciones: erupción facial (60 %), eritema extrafacial (20 %), úlceras de mucosa nasal y oral (10 %), fotosensibilidad (8 %), petequias y lupus discoides en (4 %), muchos de nuestros pacientes presentaron varias afectaciones clínicas al mismo tiempo (tabla 3).

Tabla 3. Manifestaciones de piel y mucosa (n=50)

Manifestación	%
Incidencia total	82
Erupción facial	60
Eritema extrafacial	20
Ulceración mucosa	10
Fotosensibilidad	8
Alopecia	8
Petequias	4
Otras	8

Fuente: expedientes clínicos

Varios enfermos presentaron más de una manifestación

La afectación pleuropulmonar se observó en el 50 % de los casos. En el 36 % existía derrame pleural, siendo bilateral en el 16 %. El 8 % presentaba atelectasias laminares, el 4 % tenía patrón radiográfico retículo nodular o elevación del hemidiafragma derecho y en la misma proporción se presentó hemoptisis.

En el 50 % (25 enfermos) existía una manifestación renal (tabla 4).

Desde el punto de vista clínico se encontraron las siguientes alteraciones: insuficiencia renal crónica (20 %), glomerulonefritis rápidamente progresiva (8 %), proteinuria (29 %), que fue superior a 3g % en el 14 % de los casos, hematuria 15 % y cilindruria 10 %.

Tabla 4. Manifestaciones renales (n=50)

<i>Manifestaciones clínicas</i>	%
Insuficiencia renal crónica	20
Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva	8
Proteinuria	20
Hematuria	15
Cilindruria	10
Incidencia histopatológica de la nefritis lúpica	16
Mesangiopatía	12
Glomerulonefritis segmentaria o focal	60
Glomerulonefritis difusa	8
Glomerulonefritis membranosa difusa	4
Glomerulonefritis esclerosante	

Fuente: expedientes clínicos

Tabla 5. Incidencia de las manifestaciones biológicas (n=50)

Análisis	Realizados	Alteración (positivos)	%
Vsg	50	50	100
ANA	48	48	100
Células LE	50	40	80
C3	43	37	86
C4	39	30	78
CH50	10	2	20
IgG	48	25	52,08
VDRL	50	5	10
Fac. Reum	10	2	20
Hb	50	38	76
Leucocitos < 4000/mm ³	50	24	48
Linfocitos < 1200/mm ³	50	26	52
Plaquetas < 100 000/mm ³	50	4	8

Fuente: expedientes clínicos

Se practicó biopsia en 25 casos. Los resultados positivos de nefritis lúpica fueron clasificados en los siguientes grupos: membranosa (8 %) seguida por la mesangiopatía (16 %), la segmentaria o focal se encontraron en el (12 %), mientras se presentó en (60 %) la difusa y la esclerosante la hallamos en el 4 %.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas se objetivizaron en el 30 %, síntomas psíquicos (14 %), encefalopatía hipertensiva (8 %), encefalopatía difusa terminal y paresia de pares craneales en el 4% respectivamente.

El 16 % tenía esplenomegalia y adenopatías periféricas seis enfermos (12 %). El síndrome de Raynaud se presentó en 12 casos (24 %) y la flebotrombosis en cuatro pacientes (8 %) y por último un solo enfermo (2 %) presentó síndrome de Sjören.

Las manifestaciones biológicas (tabla 5) de los pacientes fueron: el 100 % (50 enfermos) tenían Vsg superior a 25 mm a la primera hora, lo cual fue significativo ($p < 0,01$).

El fenómeno LE fue positivo al menos en dos ocasiones en el 80 % ($p < 0,01$). La positividad de la ANA se estableció en el 100% ($p < 0,01$).

El estudio de los distintos componentes del complemento sérico fue como sigue: C3 descendió en el 86 %, C4 en el 78 % y CH50 en el 20 % ($p < 0,01$).

La fracción total de gammaglobulina, se encontró elevada en el 52,08 % y descendida en el 8 %, siendo normal en el resto.

La serología de Lués fue positiva en el 10 % (5 enfermos) y el factor reumatoide en el 20 %, es decir 10 pacientes.

El estudio hematológico efectuado en los pacientes mostró los siguientes hallazgos: leucopenia 24 casos (48 %), linfopenia 26 (52 %) y anemia en 38 (76 %) ($p < 0,01$) de tipo hemolítico autoinmune en tres casos (6 %) y trombopenia en cuatro pacientes (8 %).

DISCUSION

La distribución por sexos en nuestra serie fue similar a la referida en la literatura ^{3, 8, 9} en cuanto al predominio del sexo femenino respecto al masculino. Lo mismo hemos de señalar en lo que respecta a la edad de aparición de la enfermedad, donde la segunda década fue la más frecuente en nuestra investigación.

La existencia de antecedentes de LES de primer grado en seis familiares de nuestros pacientes no nos permite valorarla en cuanto al papel de factores genéticos en la patogenia de la enfermedad, ¹⁰ ya que no se realizó un estudio familiar adecuado para ello en nuestros enfermos.

Otros autores señalan un 12% de historia familiar. ¹⁰

En cuanto a nuestros pacientes existían antecedentes de ingesta previa durante largo tiempo de drogas potencialmente inductoras de LES (hidantoina, hidralazina, anticonceptivos orales), no obstante se hace difícil de establecer una relación causa - efecto dado que la hidantoina y la hidralazina son responsables con cierta frecuencia de los ANA positivos, pero rara vez originan síntomas lúdicos. ¹¹

La manifestación clínica inicial más frecuentemente encontrada en esta serie fue la articular, al igual que en nuestros estudios. ¹² Los síntomas que siguieron en frecuencia (fiebre y erupción cutánea) fueron también iniciales frecuentemente en otras investigaciones. ^{3, 8, 9, 10, 12}

Las alteraciones articulares fueron las más frecuentes en estos casos, al igual que en las series de Cabre-Verdiell ¹³ y Hopkinson ⁹ con predominio de las artritis respecto a las artralgias simples. La confirmación del carácter lúpico de la artropatía, que en su configuración clínica recuerda en muchas ocasiones a la artritis reumatoide, ¹⁴ hay que basarla en la ausencia de lesiones subcondrales en los estudios radiográficos y en la presencia de células LE en líquido sinovial. ¹⁵

En un estudio efectuado sobre el promedio de 10 series, que agrupaban un total de 2 101 pacientes ¹⁶ la frecuencia de la afectación cutánea suponía el 81, 10 %, cifra prácticamente igual a la obtenida por nosotros, si bien el desglose de las diversas lesiones resulta difícilmente comparable al de otras series estudiadas en servicios de dermatología. ¹⁷

Dentro de las manifestaciones pleuropulmonares existe de acuerdo con la literatura ^{3, 18} una mayor incidencia de derrame pleural uni o bilateral, lo que está de acuerdo con los datos hallados en nuestra revisión. Como es sabido la presencia de células LE en el líquido pleural y el descenso del complemento en éste, son datos diagnósticos fundamentales.

De especial interés, en el pronóstico del LES es la existencia y grado de alteración renal según los numerosos criterios de clasificación utilizados en los últimos años. ^{7, 19} La incidencia de nefropatía varía ampliamente en función de la sistemática del estudio y los medios histológicos disponibles (microscopia ordinaria, inmunofluorescencia, microscopia electrónica). Las clasificaciones entendidas se han basado en los datos observados al microscopio ordinario lo que no siempre presenta un diagnóstico exacto de la lesión glomerular, ^{20, 21} por lo que los estudios actuales tienden a establecer como base de clasificación el tipo, grado y distribución de los dispositivos de material observados mediante inmunofluorescencia.

Este último criterio presenta una correlación más estrecha con las alteraciones inmunológicas de la nefropatía. En nuestros enfermos la frecuencia de manifestaciones clínicas y biológicas de la lesión renal alcanzó la cifra del 50% lo que coincide con otros autores. ^{10, 12, 15}

La vasculitis, sustrato lesional del LES, puede manifestarse a nivel gastro - intestinal de diversas formas: ulceraciones, perforaciones de distintos tramos del tubo digestivo, serositis, dolor abdominal a veces de difícil determinación, enteropatías, etc. ^{3, 22}

En nuestro paciente la incidencia digestiva fue escasa. La hepatomegalia, no obstante se detectó en el 10%.

Dentro de las manifestaciones cardíacas, la pericarditis fue el hallazgo más frecuente, coincidiendo con los datos publicados al respecto. ³ En uno de nuestros enfermos fue

necesaria la realización de pericardiocentesis, por presentar compromiso hemodinámico. Para el diagnóstico de la miocarditis lúpica se siguieron los criterios de Borenstein ²³ encontrando cinco pacientes afectados. Por último sólo en un caso se observó endocarditis no bacteriana con traducción clínica.

Como es sabido, esta lesión es de escasa expresividad clínica, a pesar de su elevada frecuencia anatómica. ^{3, 9}

La afectación neurológica en el LES apareció en nuestra serie con una frecuencia similar a la referida en la literatura. ²⁰ Las psicosis funcionales son de las manifestaciones neuropsíquicas más frecuentes, ²⁴ coincidiendo con nuestro estudio. Otras alteraciones que pueden presentarse en el LES, como las convulsiones, parestias de pares craneales y encefalopatías ^{8, 9} se presentaron con menor frecuencia en nuestros enfermos.

La frecuencia de participación muscular en el LES está mal recogida en la literatura, hecho explicable por enmascaramiento de los síntomas musculares, por las molestias articulares, así como por la afectación muscular secundaria a los esteroides. ²⁵

La USG estuvo elevada en todos los pacientes de las fases activas de la enfermedad, como es común en el LES, dato éste incluido como criterio de diagnóstico obligatorio desde 1961. ²⁶

La positividad del fenómeno LE en nuestro estudio ha sido alta en comparación con la recogida en otras publicaciones ^{3, 13} y casi igual que el porcentaje de positividad de las ANA. Estas fueron positivas en 48 pacientes a los cuales fue realizado, no pudiendo ser realizada en dos por condiciones de los enfermos. Las células LE se detectaron en el 32 % de la serie Al-Attia. ¹⁰ Las ANA se reportaron en el 97 % y 100 % de otras series. ^{10, 12} pero Boey y Cols, ²⁷ solo la señalaron en el 46 %.

De forma general, los niveles séricos de C3 y C4 se correlacionan con la actividad del LES ²⁸ y más correctamente con las lesiones renales y la afectación del SNC, ¹⁰ por lo que su determinación puede considerarse como una guía de pronóstico y terapéutica. Al -Attia ¹⁰ señala un descenso en el 38, 5 %.

La presencia de hiperganmaglobulina es característica de esta enfermedad, estando presente en más de la mitad de nuestros casos. En los que había hipogammaglobulinemia existía un síndrome nefrótico manifiesto.

El factor reumatoide aparece positivo en aproximadamente el 20 % de los enfermos con LES, en especial si existe importante participación articular ^{3, 13, 15} como fue encontrado en nuestro trabajo, en otras series se reportan hasta el 16 %. ¹⁰

La frecuencia hallada de reacciones positivas de las pruebas no treponémicas (reaginas) para la sífilis no es valorable como falsa positividad, por cuanto no se realizaron otras

pruebas treponémicas (FTA-ABS o test de Nelson) que demostraran la ausencia de infección por *Treponema pallidum*.

El VDRL se señala por algunos autores (10) como positivo sólo en el 10 %.

Las alteraciones inmunológicas, hiperesplenismo, anticuerpos circulantes, etc, condicionaron diferentes perturbaciones hematológicas como son las anemias hipocrómicas y hemolíticas, leucopenia, así como trombopenia.^{27, 28} En nuestro estudio la anemia se presentó con una frecuencia elevada (76%), de tipo hemolítico autoinmune en solo tres casos (6 %). La depresión de las otras series medulares apareció con una incidencia similar a la de otros autores.^{29, 30}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaposi MK. Neve Beitrage Zur Kenntniss dre Lupus Erythematosus Arch Derm Syph 1872; 4:36-40.
2. Osler W. On the visceral manifestations of the erithema group of skin diseases. Amer J. Med Sci 1904; 1: 127-131.
3. Steinberg AD. Systemic Lupus Erythematosus. En: Cecil's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: Ed. Saunders; P.1522.
4. Pila Pérez R. López Rodríguez A. Anemia Hemolítica y papiledema como primeras manifestaciones del LES. A propósito de un caso. Rev. Cub. Oftalmol 1992; 4: 101-5.
5. Mills JA. Systemic Lupus Erythematosus. New Engl J Med 1994; 330: 1871-82.
6. Tan E, Cohen A., Fies J. The 1982 revised criteria for classification of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271.
7. Nefritis Lúpica. Clasificación de la OMS modificada por Jacob y Churg (1982). Temas de Nefrología. La Habana: Ed Ciencias Médicas; 1991. t1.
8. Ward M., Studenskis S. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Identification of Racial and Socio economic influences. Arch Intern Med 1990; 150: 849-53.
9. Kopkinson N, Muir K, Oliver M, Doderty M, Powell R. Distribution of first syptoms in an urban area. Ann Rheum Dis 1995; 54:89-95.
10. Hm Al-Attia. Clinic Laboratory profile of 33 Arabs with systemic Lupus Erithematosus. Postgrad Med J 1996; 72: 677-679.
11. Jungens P. Influence de la contraception hormonals sur l'évolutivite des nefropathies lupiques. La Nouvelle Presse Medicale 1992; 11: 3765-9.
12. Taylor H, Stein C. Systemic lupus erithematosus in Zimbabwe. Ann Rheum Dis 1986; 45: 654-8.

13. Cabre-Verdiell J, Pedopiera J, Esteban R., Mantín C., Martínez Vázquez J. Manifestaciones clínicas, biológicas y evolutivas del LES. *Med Clin* 1967; 68: 223-30.
14. Black A., Browsky D, Hartz W, Feldhake C, Reeden P, Katz E. The phenomenon in Rheumatoid Arthritis. *Ann Int Med* 1988; 76: 2126-9.
15. Grigor R, Browsky D, Lewkonja R, Bresnilan O, Aughos G. Systemic Lupus Erythematosus. A prospective Analysis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 121-8.
16. Vidal L, Lliteras J. LES Aspectos dermatológicos *Jano* 1977; 268: 27-32.
17. Watson R. Cutaneous lesions in systemic Lupus Erythematosus. *Med Clin NA* 1989; 73: 1091-111.
18. Fraser R, Pare J. El diagnóstico de las enfermedades del tórax. Barcelona: Salvat; 1983. cap 11 P.823.
19. Appel G, Cohen D, Pinari C, Heltzer J, Estes D. Long term follow up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the WHO. *Am J. Med* 1987; 83: 877-82.
20. Rush Perry J. Correlation of renal histologic with outcome in children with lupus nephritis. *Kidney International* 1986; 29: 1066-71.
21. Hill G, Hinglais, Tron F, Bach J. LES: Correlaciones Morfológicas con los datos clínicos e inmunológicos en el momento de la biopsia. *Amer J Med* 1988; 17:120-6.
22. Lipski P, Hardin J, Shour L., Plotz P. Spontaneous peritonitis and SLE. Importance of accurate diagnosis of Gram -positive infections. *J Amer Med Ass* 1975; 232:929-31.
23. Bonestein D, Fye B, Arnett F, Stevens M. The myocarditis of SLE. *Ann Int Med* 1988; 89: 619-22.
24. Johnson R, Richardson E. The neurological manifestation of SLE *Medicine* 1968; 47: 437-40.
25. Editorial. Manifestaciones neurológicas del LES. *Rev. Clin Esp* 1985; 197(4): 885-8.
26. Font J, Chandellach J, Martorell J, Molina A, Ballesta M, Ingelmo M. Valor de los parámetros de laboratorio para la detección de actividad clínica en el LES. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 183-8.
27. Boey M, Peebles C, Tsay G, Feng P, Tan E. Clinical and antibody correlation in orientals with systemic lupus erythematosus: *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 918-23.
28. Ludvico C, Zweiman B, Myers A, Herbert J, Green P. Predictive value of acute DNA and selected laboratory studies in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1980; 7: 843-46.
29. Bonvosoin B, Boumer M. Diagnostic Biologique du Lupus Erythematosus disseminé. *Sem Hop Paris* 1992; 79: 1198-203.

30. Ortega G, Molina M, Bermudo J. Comportamiento del C3 y C4 y anti DNA nocivo en el curso del LES. Rev. Esp Rheumatol 1993;10:44-7.

Dr. Rafael Pila Pérez. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular de Medicina. Hospital Provincial Manuel Ascunce Domenech. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.