

FACTORES PRONOSTICOS EN LA MORTALIDAD POR LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

F. MEJIA, J. MOLINA, O. URIBE, O DE LA CRUZ, F. ZAMBRANO

Se trata de un estudio retrospectivo de casos y controles, donde se comparó un grupo de 25 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) quienes murieron durante la hospitalización, con una muestra escogida al azar de 30 pacientes también con LES, de un total de 90 pacientes que estaban vivos en el momento de este análisis.

Las muestras fueron comparadas en relación con algunas características (factores de riesgo), cuyas diferencias se relacionaban con la mortalidad. Los factores de riesgo asociados positivamente con la mortalidad fueron: edad menor de 18 años, compromiso renal manifestado por depuración de creatinina menor de 30 ml/min y hematuria masiva, vasculitis, compromiso cutáneo, compromiso del sistema nervioso central, leucopenia menor de 4.000 leucocitos/mm³, presencia de IgA en la banda lúpica, aunque para definir este último factor de riesgo se necesitan mayores estudios. También fue posible demostrar el efecto sinérgico entre los factores de riesgo mencionados.

INTRODUCCION

El tiempo de sobrevida de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ha ido en aumento en las ultimas dos décadas; hasta 1950 la mortalidad al año y medio se acercaba al 100% (1,2) y actualmente la supervivencia a 5 y 10 años es de 77 a 92% si no existe compromiso renal y de 71 a 90% si el riñon se encuentra afectado en alguna forma. Sin embargo

en otros estudios (3-6), la sobrevida disminuye significativamente entre 29% y 81% a los 5 años y entre el 19 y 77% a los 10 años según la severidad del compromiso renal. Para algunos, la hemodiálisis y el transplante renal han cambiado favorablemente el pronóstico (7).

Los estudios en relación a grupos étnicos demuestran mayor tasa de mortalidad en mujeres negras (8-10); en asiáticos residentes en los Estados Unidos (11) se encontró igual tasa a la de la población negra de ese país. En estudios de población se puede apreciar mayor sobrevida en las mujeres blancas aunque un informe (3) contradice esta evidencia. La mortalidad en hombres parece ser superior a la de las mujeres (12, 13), y no se han encontrado diferencias significativas entre la población negra y la blanca de sexo masculino (3, 8, 10). Varios informes concluyen que la mortalidad en jóvenes no está aumentada por el LES (13, 14); otro (12), afirma que ésta depende de la presencia del compromiso renal.

Las diferencias socioeconómicas no han demostrado ninguna influencia (5, 15), pero sí mejores posibilidades terapéuticas en las clases de altos ingresos (3).

En Colombia no existen estudios de mortalidad o sobrevida; el realizado en Bogotá por Vásquez y col. (16) muestra primordialmente las causas principales de muerte.

Parece claro que existe un comportamiento bimodal (2, 17) en cuanto a la mortalidad por el LES: a) Mortalidad temprana, relacionada con la actividad lúpica y las infecciones (18) y b) Mortalidad tardía, en donde la actividad de la enfermedad no juega casi ningún papel y se debe más al daño renal crónico o a consecuencias del tratamiento: diálisis (7), anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides e inmunosupresores (6). Son también importantes los problemas cardiovasculares, arterioescleróticos, las infecciones por gérmenes

Dr. Fernando Mejia R.: Residente IK Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia. Dr. Javier Molina L.: Jefe Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Dr. Oscar Uribe U., Dr. Oscar F. De La Cruz: Profesores Sección de Reumatología, departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, U. de Antioquia. Dr. Fernando Zambrano U.: Profesor Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Solicitud de separatas al Dr. Javier Molina.

oportunistas (16, 12), la insuficiencia suprarrenal aguda (16), los trastornos gastrointestinales (16, 19) y otras complicaciones menores (3, 18).

Los estudios de factores predictivos de sobrevida son escasos. Se han encontrado como negativos: 1) Compromiso renal, el más importante (6, 18, 20-23), evaluado de acuerdo a: A) Hallazgos anatómicos de glomerulonefritis proliferativa difusa, seguida por la proliferativa focal y la membrana o no-proliferativa. El mejor pronóstico es para la glomerulonefritis membranosa y la glomerulonefritis mesangial (12, 21), a pesar de que un estudio japonés no mostró diferencias (24); B) Creatinina elevada por encima de 3 mg% (18) y C) Proteinuria superior a 3 gms por litro sobre todo si se presenta como primera manifestación de la enfermedad (3); 2) El compromiso del sistema nervioso central (SNC) (15, 19, 21, 22), principalmente si hay anomalías en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (25), aunque su frecuencia ha ido disminuyendo con relación a la década del 60 como consecuencia de tratamientos más adecuados (4, 6, 18). 3) El compromiso del sistema inmunológico manifestado por: mayor incidencia de infecciones (8), complemento bajo, principalmente la fracción C₃ (15). 4) Valores de hematocrito menores de 25% (5, 15, 26), 5) En general, la actividad lúpica (3, 17, 20, 27). 6) La combinación de varios factores (24).

No se ha encontrado relación entre el LES y la mortalidad en cuanto al compromiso hematológico (5), cardiopulmonar (18), articular, de piel y/o mucosas (15), aunque estas manifestaciones están relacionadas con actividad de la enfermedad (2). Tampoco se ha podido demostrar menor sobrevida asociada a los diferentes tipos de anticuerpos antinucleares (ANA - ENA) (25, 28). Reichlin ha encontrado que los pacientes con LES y anti-RNP tienen mejor pronóstico debido a menor frecuencia de nefropatía (29, 30), posiblemente porque los anti-ENA interfieren con los complejos DNA-anti-DNA (23).

El objetivo del presente trabajo es analizar retrospectivamente los factores pronósticos que inciden en la ecuación sobrevida/mortalidad, de los pacientes con LES vistos en el Ser-

vicio de Reumatología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) de Medellín.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles. La población estudiada fue de 115 pacientes con diagnóstico de LES, hospitalizados en las salas de Medicina Interna del HUSVP, durante el período comprendido entre enero de 1976 y diciembre de 1982. Todos los pacientes cumplían mínimo cuatro de los criterios diagnósticos de la Asociación Reumatológica Americana (ARA).

Se tomaron 25 casos con LES que murieron durante su hospitalización o seguimiento; los controles se extractaron de la población sobreviviente (90 pacientes); tomando una muestra aleatoria de 30 pacientes con LES.

Una vez seleccionadas las muestras de casos y controles, se compararon las historias clínicas de ambos grupos en relación a edad, sexo, compromiso cardíaco, pleuropulmonar, del SNC; tomándose globalmente si habían presentado cualquiera de las manifestaciones mucocutáneas como fotosensibilidad, alopecia, eritema facial, presencia de vasculitis, fenómeno de Raynaud y biopsia de piel para inmunofluorescencia (banda-lúpica); trastornos hematológicos: anemia, leucopenia, trombocitopenia y/o presencia de anemia hemolítica.

El estudio renal comprendió la creatinina sérica, depuración de creatinina, proteinuria y hematuria; el compromiso articular se evaluó de acuerdo a la presencia de artritis y/o artralgiás. En el estudio inmunológico los parámetros que se tuvieron en cuenta fueron: complemento hemolítico total (CH₅₀), C₃, C₄, células LE y ANA con sus diferentes patrones (reticular, periférico; homogéneo etc.).

Las siguientes características se tomaron como criterios para establecer la comparación: Edad: 18 años o menos. Depuración de creatinina: 30 ml/min o menos. Proteinuria: mayor de 3 gr/L. Hematuria: más de 50 eritrocitos por campo. Creatinina: mayor de 1.5 mg%. Complemento total (CH₅₀), C₃ y C₄ bajos (valores normales así: 202-47 Un/ml para el complemento total, 70 a 170 mg/ml y 20 a 50 mg/ml para C₃ y C₄ respectivamente). Hematocrito: menor de 30%. Leucopenia: menor

de 4.000 leucocitos/mm³. Trombocitopenia: menor de 100.000/mm³. Todas las demás variables fueron medidas a nivel nominal.

Una vez definidas las variables, se estableció su asociación configurando tablas de 2 por 2 en la siguiente forma:

Factores de riesgo	Casos	Controles
Presente	A	B
Ausente	C	D

A: Expresa los casos que tuvieron el factor de riesgo positivo. B: Los controles con factores de riesgo positivo. C: Los casos con factor de riesgo negativo. D: Los controles con factor de riesgo negativo.

Una vez elaborada la tabla en la forma descrita, se estimó el riesgo relativo como el producto de $A \times D / B \times C$. Para cada tabla se calculó el Chi X^2 y se tomó un nivel de confiabilidad del 90%.

RESULTADOS

En las Tablas 1, 2 y 3 pueden observarse algunas de las variables que no se encontraron asociadas a la mortalidad por LES; estas características no son predictoras de la evolución clínica ni de la mortalidad en el grupo de pacientes analizados en este informe, como pue-

Tabla 1. Variables no asociadas a la mortalidad por LES

Variable	Casos		Controles		RR	X ²	V/P
	+	-	+	-			
Pleuropulmonar	12	13	12	18	1.3	0.3	N.S.
Cardíaco	7	18	6	24	1.5	0.5	N.S.
Articular							
- Artralgia	20	5	19	11	2.3	1.9	N.S.
- Artritis	10	15	15	15	0.7	0.6	N.S.
Banda lúpica							
- IgG	11	12	12	16	1.2	0.1	N.S.
- IgM	8	12	12	16	0.9	0.03	N.S.
Compromiso cutáneo							
- Alopecia	17	7	15	15	2.4	2.4	N.S.

R.R.: Riesgo Relativo
V/P.: Valor de la P.
N.S.: No significativo

Tabla 2. Variables no asociadas a la mortalidad por LES

Variable	Casos		Controles		RR	X ²	V/P
	+	-	+	-			
Renal							
- Creatinina	10	15	10	20	1.3	0.2	N.S.
- Proteinuria	13	5	10	5	1.3	0.1	N.S.
Hematológico							
- Hematocrito	9	16	13	17	0.73	0.3	N.S.
- Plaquetopenia	3	14	2	19	2.03	0.6	N.S.

Nota: La anemia hemolítica igual número de casos y controles.
N.S.: No significativo.

de apreciarse por los valores estadísticamente no significativos del chi cuadrado (X^2).

Tabla 3. Variables no asociadas a la mortalidad por LES

Variable	Casos		Controles		RR	X ²	V/P
	+	-	+	-			
Fenómeno de Raynaud inmunológico	7	4	5	10	3.5	2.3	N.S.
Células LE	16	3	18	3	0.88		N.S.
Ana:							
- C ₃	2	3	4	4	0.66		N.S.
- C ₄	4	2	7	2	0.57		N.S.
Complemento total							
Bajo (CH ₅₀)	14	5	7	6	2.4	2.3	N.S.

N.S.: No significativo.

En las Tablas 4 y 5 se muestran las variables que sí se encontraron asociadas a la mortalidad por LES.

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a la mortalidad por LES

Variable	Casos		Controles		RR	X ²	V/P
	+	-	+	-			
Edad: menor de 18 años	9	16	2	28	7.9	7.3	P < 0.01
Vasculitis	15	9	5	25	8.3	11.9	P < 0.005
Compromiso cutáneo:							
- Mucosa	13	11	6	24	4.7	6.9	P < 0.005
- Fotosensibilidad	11	13	6	24	3.4	4.2	P < 0.05
- Eritema Facial	15	9	12	18	2.3	2.7	P < 0.1
Banda lúpica:							
- IgA	1	2	0	16	19.8	4.2	P < 0.05

dad y por lo tanto pueden predecirla. En la quinta columna de estas tablas se encuentran los valores del riesgo relativo (RR) de mortalidad por LES: dichos valores significan las veces en las cuales está aumentada la probabilidad de muerte en los pacientes hípicos, dada la presencia de la variable independiente o fac-

Tabla 5. Factores de riesgo asociados a la mortalidad por LES

Variable	Casos		Controles		RR	X ²	V/P
	+	-	+	-			
SNC Renal	12	13	6	24	3.7	4.9	P < 0.025
-Depuración Creatinina (menor de 30 ml/min)	7	10	3	20	4.7	4.3	P < 0.05
-Hematuria Hematológicos	16	9	12	18	2.66	3.1	P < 0.1
-Leucopenia	7	12	4	22	3.2	2.8	P < 0.1

tor de riesgo a la mortalidad por LES; así por ejemplo un valor del RR de 7.9 en pacientes lúpicos menores de 18 años, significa que estos pacientes tienen una mortalidad 7.9 veces mayor que la de los pacientes lúpicos mayores de 18 años. De la Tabla 4 debe destacarse la alta mortalidad asociada con la edad menor de 18 años, con la presencia de vasculitis y el compromiso de mucosas. Todas las demás variables que figuran en las Tablas 4 y 5, se encontraron asociadas a la mortalidad en forma significativa. En la Tabla 6 se observa el sinergismo de los factores de riesgo asociados con la mortalidad por LES.

Tabla 6. Sinergismo de los factores de riesgo

	Número de factores de riesgo		
	0 a 1	2 a 4	5 ó más
Casos	2	10	13
Controles	7	22	1
RR	1	1.5	45.5
X ²	0	0.64	13.06
V/P	-	P < 0.45	P < 0.005

DISCUSION

El LES es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida que puede ser aguda

y fulminante o lentamente progresiva con características de exacerbación y remisión (31).

Existe una mortalidad bimodal (2, 17), en donde la actividad lúpica y la sepsis se asocian con muerte temprana y las complicaciones inherentes al tratamiento con muerte tardía. Hay pocos estudios en la literatura mundial dedicados a demostrar factores pronósticos; se exceptúan aquellos que estudian el compromiso renal (6, 12, 20, 21), o su evolución según diálisis o transplante (7).

En el presente estudio es altamente significativa la mayor incidencia de mortalidad en pacientes menores de 18 años. Esto contrasta con los estudios de F. Caeiro y col. (14) y de M. Abeles y col. (33), quienes encuentran buena supervivencia en pacientes jóvenes.

Al igual que nosotros, Howard encontró que en menores de 24 años con compromiso renal, la mortalidad era significativamente alta: también se demostró significancia estadística con relación a la depuración de creatinina y a la edad (menor de 18 años), lo cual está de acuerdo con los diferentes estudios, en donde la uremia (1, 20, 22) ha sido causa principal de muerte. Recientemente Jhoong (7) sugiere que el compromiso renal es el principal determinante de la sobrevida en el LES; pero la terapia adecuada evita llegar a estados terminales de insuficiencia renal y, si se presenta, se puede modificar con diálisis y transplante. La depuración de creatinina baja se correlacionó adecuadamente con la mortalidad (riesgo relativo: 4.7), no ocurrió así con la elevación de la creatinina, posiblemente debido a defectos de medición en el laboratorio o a que se tomaron como criterios para definir el riesgo, cifras ligeramente elevadas, mayores de 1,5 mg% (riesgo relativo: 1.3). Otro factor renal que no resultó pronóstico en este estudio fue la proteinuria masiva, al contrario de lo informado por Wallace, Albert y Fries (3, 4, 15, 26). Debido a que no es nuestra conducta practicar biopsia renal a todos los pacientes, fueron muy pocos los estudios analizados; no se encontró ninguna diferencia en los distintos tipos de compromiso glomerular, entre los pacientes que murieron y los controles, hallazgos similares a los de Hashimoto (24). En nuestro estudio, al contrario de lo informado por Wa-

llace (4), la hematuria masiva mostró significancia estadística.

En relación al compromiso hematológico la anemia hemolítica (26) y la trombocitopenia, no se han demostrado como factores predictivos de muerte; a pesar de que Fries (26) informa una alta tasa de mortalidad en pacientes con trombocitopenia y leucopenia severas, como fue nuestro caso. Sí existe correlación significativa con valores del hematocrito inferiores a 25% (15); en nuestro estudio tomando como factor de riesgo un hematocrito menor de 30%, no encontramos asociación con la mortalidad.

Hay controversia en cuanto a si el compromiso del SNC juega algún papel pronóstico en la sobrevida. Anteriormente (1, 15, 19, 22) este tipo de compromiso era más determinante; pero con un tratamiento más adecuado, debido al mejor conocimiento de la enfermedad, actualmente es menos importante como factor predictivo y como causa de muerte (1,3,18). En el presente estudio encontramos una alta significancia estadística de la mortalidad asociada al compromiso neurológico. Se ha visto también que es importante en aquellos pacientes en los cuales no hay compromiso renal (3).

Al igual que otros (26, 28), encontramos que las diferentes pruebas inmunológicas humorales no son predictoras de riesgo de mortalidad. No obstante, para muchos el anti-DNA nativo es factor de mal pronóstico y la presencia de anti-RNP juega un papel protector (23). Existe controversia en relación con el complemento; un informe (15) relaciona valores bajos de C_3 con alta mortalidad por la relación que tiene con la nefropatía; nosotros no encontramos significancia en esta prueba. Cuando se hizo el corte, no se hacían en nuestro medio mediciones anti-DNA nativo y anti-RNP, por lo cual no se analizan.

La gran mayoría de los estudios relacionan la sepsis como causa de muerte en los pacientes con LES, principalmente en etapas tempranas de la enfermedad (2, 15-18). Esto no lo analizamos, con el fin de encontrar otras variables que inciden en el comportamiento natural de la enfermedad.

La mortalidad por causa cardiovascular se ha relacionado con el tratamiento farmacológico

y en etapa tardía (2, 33, 17); el presente estudio no encontró ningún factor cardiovascular predictivo de mortalidad por LES. Tampoco se encontró relación entre el compromiso pleuropulmonar y la mortalidad.

La presencia de vasculitis mostró un elevado RR (8.3) en relación a la mortalidad posiblemente por compromiso de órganos vitales (2).

Es importante resaltar el hecho de haber encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el compromiso cutáneo y la mortalidad; ello puede ser explicado por una eventual relación entre la actividad lúpica generalizada y el compromiso cutáneo, como ha sido sugerido por Hashimoto (24); Albert (15) sostiene que estas manifestaciones, al igual que las osteoarticulares, son de mejor pronóstico. Fries (26) sugiere que estos compromisos son importantes cuando se combinan con otros que indican actividad de la enfermedad. La presencia de alopecia no se relacionó con la mortalidad, lo cual está de acuerdo con los nuevos criterios de la ARA para diagnóstico del LES (34).

La positividad de las inmunoglobulinas (Ig) en la biopsia de piel (banda lúpica) no tuvo ningún factor pronóstico en nuestros casos, aunque sí la presencia de IgA parece ser significativa, pero debido al bajo número de casos debe tomarse con cautela; se necesitan más estudios que determinen la sensibilidad de esta prueba y su valor predictivo.

En conclusión se puede afirmar que los factores pronósticos de mortalidad (clínicos y de laboratorio) más importantes son: A. Edad menor de 18 años y compromiso renal manifestado por depuraciones de creatinina menores de 30 ml/min. B. La presencia de vasculitis cutánea que además puede indicar compromiso de órganos vitales. C. El compromiso del SNC, sí se asocia a actividad lúpica. D. El compromiso cutáneo asociado a otras manifestaciones de la enfermedad y como índice de actividad lúpica.

SUMMARY

This Case Control Study compares a group of 25 patients with Systemic Lupus Erythe-

matusus (SLE) who died during hospitalization with a random sample of 30 SLE patients alive at the time of analysis. The samples were only matched by institutions because of the inespecificity of the hypothesis. Several characteristics (risk factors) whose differences could be related to mortality were compared in both groups. The risk factors associated in a positive manner with mortality were: age: less than 18 years; renal involment: creatinine clearance of less than 30 ml/min and massive hematuria; vasculitis, cutaneous and central nervous system involvement; leukopenia: less than 4000 leucocytes/mm³; and the presence of IgA in the lupus band test. The synergistic effect of these risk factors was also demonstrated.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- DUBOIS EL, WIERZCHOWIECKI M, COX MB, WEINER JM. Duration and Death in systemic Lupus Erythematosus: an analysis of 249 cases. JAMA 1974; 227: 1399-1402.
- 20-"UROWITZ MB, GLADMAN DD. Late mortality in SLE. SLE Symposium A.R.A. Boston. J Rheumat 1980; 7: 390-416.
- 3.-"WALLACE DJ, PODELL T, WEINER J, KLINENBERG JR, FOROUZESH S, DUBOIS EL. Systemic Lupus Erythematosus-Survival Patterns. Experience with 609 patients. JAMA 1981; 245: 934-938
- 40-"WALLACE DJ, PODELL TE, WEINER JM, COX NB, KLINENBERG JR, FOROUZESH S, DUBOIS EL. Lupus nephritis, experience with 230 patients in private practice from 1950 to 1980. Am J Med 1982; 72: 209-229.
- 5."GINZLER EM, DIAMOND HS, WEISNER M, SCHLESINGER M, FRIES JF, WASNER C. A multicenter Study of outcome in Systemic Lupus Erythematosus I. Entry variables as predictors of prognosis. Arthritis Rheum 1982; 25: 601-611.
- 8.-"JUNGERS P, DOUGADOS M, TRON F, LESAVRE Ph, LERBOWITCH J, NOEL LH, BACH JF. Tratamiento de las formas severas de Lupus Eritematoso diseminado; La Nouvelle Press Medicale (Ed. L. A.) 1981;3:111-115.
- 90""EJ GKI J "LU."UVGP\ GN"MJ ."TWDK"CN."EJ CO K'L." SULLIVAN JF. Systemic Lupus Erythematosus in patients with chronic renal failure. Am J Med 1983; 75: 602-606.
- 8.- KASLOW RA, MASI AT. Age, sex, and race effects on mortality from systemic lupus erythematosus in the United States.Arthritis Rheum 1978; 21: 473-479.
- ;0""URGI GN"O ."NGG"UN"Vj g"gr kf go kqmi { "qh"U{ uvgo ke"Nw/ pus Erythematosus; Sem Arthritis Rheum 1973; 3: 1-54.
- 320""GORDON MF, STOLLEY PD, SCHINNAR R. Trends in recent Systemic Lupus Erythematosus mortality rates. Arthritis Rheum 1981;24:762-785.
- 330""KASLOW RA. High rate of death caused by Systemic Lupus Erythematosus among US Residents of Asian descent. Arthritis Rheum 1982; 25: 414-418.
- 340""HOWARD A III, MUENZ LR, JOYCE KM, ANTONOVYCH TA, KULLICK HE, KLIPPEL JH, DOCKER JL, BALOW JE. Prognostic factor in Lupus Nephritis, contribution of renal histologic data. Am J Med 1983; 75: 382-391.
- 350""ZIMMERMAN SW. Survival patterns in Systemic Lupus Erythematosus (Letter) JAMA 1981; 246: 2323.
- 360""ECGKT Q"H."O KEJ KGNUQP"H."DGTP UVGK" T."J W/ GHES R. ANSELL B. Systemic Lupus Erythematosus in childhood, Ann Rheum Dis 1981;40: 325-331.
- 370""ALBERT DA. Survival in Systemic Lupus Erythematosus (Letter) JAMA 1978; 235: 1741-1742.
- 380""VASQUEZ A, CARRIZOSA E, DARRETO J, CADENA D. Mortalidad, causas en L.E.S. (Resumen). Acta Med Col 1982; 7 (Suppl): 432.
- 390""UROWITZ MB, BOOKMAN AM, KOEHLER BE, GORDON DA, SMYTHE HA, OGRYZLO M. The Bimodal Mortality Pattern of Systemic Lupus Erythematosus Am J Med 1976; 60: 221-225.
- 3:0""ROSNER S, GINZLER EM, DIAMOND HS, WEINER M, SCHLESINGER M, FRIES JF. A Multicenter Study of outcome in Systemic Lupus Erythematosus. II. Causes of death. Arthritis Rheum 1982; 25: 612-617.
- 3:0""S WKP Q"P."I CTEK"Q."RQTTK"K"C."O CTK"Q"R." IOTTI R. Causas de muerte en el Lupus Eritematoso Sistémico. Pren Med Argent 1970; 57: 1056-1059.
- 420""KARSH J, KLIPPEL JH, BALOW J, DECHER JL. Mortality in Lupus Nephritis. Arthritis " Rheum 3979; 22: 764-769.
- 21./""ALARCON SEGOVIA D. Introducción a la Reumatología. Mexico: Sociedad Mexicana de Reumatología, A.C. 1977: 133-136
- 440""FENG PH, CHEACH PS, LEE YK Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: A 10 year review. Br Med J 1973; 29: 772-774.
- 23./""GAUDREAW A, AMOR B, KAHN M, RYCKEWAERT A, SANY J, PELTIER P. Clinical significance of antibodies to soluble extractable nuclear antigens (anti-ENA). Ann Rheum Dis 1978; 37: 821-827.
- 460""HASHIMOTO H, SHIOKAWA Y. Changing patterns in the clinical features and prognosis of Systemic Lupus Erythematosus. A Japanese experience. J Rheum 1982; 9: 386-389.
- 470""O eECTV\ "FL"CTvj tkku"cpf "cmkgf "eqpf kvkqu"0"C"Vgz/" book of Theumatology 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1979; 691.
- 480""FRIES JF, WEYLS, HOLMAN HR. Estimating prognosis in Systemic Lupus Erythematosus. Am J Med 1974;57: 561-565.
- 490""WTO CP "LR."TQVJ HKGNF "P H0"Eqt vkequvgt qkf "Vt gc v/ ment in Systemic Lupus Erythematosus. JAMA 1977; 238: 2.272-2.276.
- 4:0""HOHBERG MC. Survivorship in Systemic Lupus Erythematosus. Effect of antibody to extractable nuclear antigen. Arthritis Rheum 1 98 1; 24: 54-59.
- "4:0""REICHLIN M, MATTIOLI M. Correlation of a precipitin reaction to an RNA - protein antigen and a low prevalence of nephritis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 1972; 286: 908-911.
- 520""MADDISON PJ. Patterns of clinical disease associated with antibodies to nuclear ribonucleoprotein. J Rheum 1978; 5: 407-411.
- "530""KATZ WA. Rheumatic Diseases: Diagnosis and management. Philadelphia: J. B. Lippincott Company 1977; 408.
- "540""ABELES M. URMAN JD, WEINSTEIN A, LOWENSTEIN M, ROTHFIELD N. Systemic Lupus Erythematosus in the younger patient: Survival studies. J Rheum 1980; 7: 515-522.
- "550""BULKLEY BH, ROBERTS W. The heart in Systemic Lupus Erythematosus and the change induced in it by corticosteroid therapy A study of 36 necropsy patients Am J Med 1975; 58: 243-264.
- "560""TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25:1271-1277.