

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. HOSPITAL SANTO TOMÁS. PANAMÁ, ENERO 2008-DICIEMBRE 2010.

CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. HOSPITAL SANTO TOMAS. PANAMA, JANUARY 2008 - DECEMBER 2010.

Zúñiga Cisneros, Julio*; Yau Zhung, Ana*; Lalyre, Ana Lily*; Arjona, Gabriel*

* Estudiante de XII semestre de la carrera de Doctor en medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá. Miembro activo del Comité Científico de la Asociación de Estudiantes de Medicina de Panamá.

Recibido: 8 de agosto de 2012

Aceptado: 24 de diciembre de 2012

Zúñiga J, Yau A, Lalyre A, Arjona G. Manifestaciones clínicas en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Hospital Santo Tomás. Panamá, Enero 2008-Diciembre 2010. Rev méd cient. 2012;25(1):11-17.

RESUMEN

Introducción: El Lupus eritematoso sistémico es definido como una enfermedad multisistémica de origen autoinmune, por lo general identificada por la aparición de distintos anticuerpos, en especial los anticuerpos antinucleares. Tiene un comienzo agudo o insidioso y es caracterizado por ser una enfermedad crónica con episodios de remisión y de recidivas. En el historial clínico los afectados pueden presentar lesiones en la piel, las articulaciones, los riñones y las membranas serosas, principalmente, aunque es conocido que puede afectar cualquier órgano del cuerpo.

Objetivos: Determinar las características clínicas más prevalentes en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Metodología: Estudio retrospectivo de serie de casos clínicos, en el cual se revisaron 34 expedientes de pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de enero 2008 a diciembre 2010.

Resultados: Existe un predominio del Sexo femenino en un 94%(32) y un rango de edad entre 18 y 78 años con una media de 38 años. La artralgia y pérdida de peso son las manifestaciones más comunes 44%(15) y 62%(21) respectivamente. Solo un 59%(20) de los pacientes cumplía con criterios de Lupus Eritematoso Sistémico. La prueba de Anticuerpo Antinuclear es la más frecuentemente alterada en un 82%.

Conclusiones: La manifestación clínica y motivo de consulta más frecuente de Lupus eritematoso sistémico es la artralgia descrita en el 44%(15) de los pacientes, el signo clínico más común es la pérdida de peso en un 62%(21). En pacientes que presenten estas manifestaciones hay que tener una alta sospecha de la enfermedad.

Palabras Clave: Lupus eritematoso sistémico, anticuerpo antinuclear, artralgias.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus is defined as an autoimmune multisystemic disease, characterized by a bewildering array of autoantibodies, particularly antinuclear antibodies. Usually has an acute or insidious onset, and is considered as a chronic disease with remission and relapse episodes. It is clinically characterized, mainly, by injuries of the skin, joints, kidneys and serous membranes, although it is known that can affect any organ of the body.

Objectives: To determine the most prevalent clinical features more prevalent in patients with Systemic Lupus Erythematosus.

Methodology: A retrospective case series study, in which 34 Systemic Lupus Erythematosus patients medical records were reviewed from January 2008 to December 2010.

Results: There is a female predominance in 96%(32) of the cases with an age range between 18 and 78 years and an average of 38 years. Arthralgia and weight loss are the most common manifestations showing 44% (15) and 62% (21) respectively. Only 59% of patients met the criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Antinuclear antibody is the most frequently altered test in 98% (33).

Conclusions: The most frequent clinical and medical condition of Systemic Lupus Erythematosus is arthralgia, described in 44% of the patients; the most common clinical sign is weight loss (62%). In patients with those manifestations, there must be a high clinical suspicion for the disease.

Keywords: Systemic Lupus erythematosus, antinuclear antibody, arthralgia.

INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es definida como una enfermedad multisistémica de origen autoinmune, caracterizada por un conjunto desconcertante de auto-anticuerpos, particularmente los anticuerpos antinucleares (ANA). Por lo general tiene un comienzo agudo o insidioso y es considerada una enfermedad crónica que tiene episodios de remisión y de recidivas. Clínicamente es caracterizada por lesiones en la piel, las articulaciones, los riñones y principalmente las membranas serosas, aunque es conocido que puede afectar cualquier órgano del cuerpo.¹⁻⁴

Teniendo en cuenta todas las manifestaciones con las que puede debutar esta enfermedad es importante que cuando se hable de LES pensemos en una patología cuyo diagnóstico es difícil debido a sus diversas manifestaciones, inclusive algunas potencialmente letales y que fácilmente son confundidas con muchos otros desórdenes, por lo cual representa un desafío clínico en cuanto al diagnóstico y tratamiento.^{4,5,6} Como consecuencia de esto, el inicio del tratamiento se retrasa, lo que predispone al desarrollo de complicaciones que llevan rápidamente a la muerte como sepsis, causas pulmonares e insuficiencia renal, en muchos casos, irreversible.^{2,7}

Las diversas presentaciones de lupus varían desde eritema y artritis cursando con anemia y trombocitopenia hasta serositis, nefritis, convulsiones y psicosis. El lupus debería ser parte del diagnóstico diferencial virtualmente en cualquier paciente que se presente con uno de estos problemas, especialmente en pacientes femeninas dentro de los 15 y 50 años de edad. Hay un gran número de distintas formas de manifestaciones no-específicas, como las vasculitis urticarial y el livedo reticularis, las cuales son asociadas con él LES y han aumentado últimamente, siendo publicados en numerosas fuentes primarias de información como "actualizadas", sin embargo

pueden distraer al clínico de los verdaderos criterios a tomar en cuenta y alejarlo del diagnóstico.^{2,3,8}

En la presentación inicial del LES no existe un único síntoma o hallazgo que por sí mismo sea suficiente para realizar el diagnóstico de esta patología. Cuando se sospecha de que un paciente tiene LES se realizan una serie de investigaciones de laboratorio consideradas como básicas, debido a que pueden contribuir al diagnóstico del mismo, así como contribuir con la estimación de la actividad de la enfermedad y como factores pronóstico. Entre ellas están: conteo de glóbulos rojos, plaquetas, velocidad de eritro-sedimentación, ANA, prueba del Dipstick en orina (buscando proteinuria y presencia de glóbulos rojos o blancos) y urinálisis.⁹ Sin embargo, el diagnóstico se basa en los criterios del Colegio Americano de Reumatología, que se actualizaron por última vez en agosto de 2012 los cuales requieren de que estas pruebas complementarias sean analizadas para el mismo.¹⁰

Las dificultades en reconocer los principales signos y síntomas que orientan al diagnóstico acertado, el desconocimiento de cuáles de los parámetros serológicos de rutina y demás pruebas de laboratorio específicas solicitar preferencialmente y la especialidad a la cual se debe referir al paciente, son algunos de los problemas que generarían errores perjudiciales a la larga y potencialmente letales para el paciente con LES.^{1,11} Actualmente, Panamá carece de estudios que describan un concepto unificado de las características clínicas más frecuentes presentadas por los pacientes con LES. Según el Instituto Nacional de Estadística y Censo, entre los años 2000 y 2009 se registraron un total de 156 defunciones a causa de esta enfermedad, siendo 142 casos del sexo femenino y solamente 14 del sexo masculino.¹² Por otra parte, las cifras del Departamento de Registros Médicos y Estadísticos de salud del Hospital Santo Tomás evidencian que en Panamá, del total de consultas realizadas con diagnóstico de Lupus durante el 2006, 75 y 721 eran de sexo masculino y femenino, respectivamente. De estos casos, 261 tenían entre 30 y 39 años.¹³ Datos

estadísticos del Departamento de Registros Médicos del Hospital Santo Tomás describen que en los años 2009 y 2010 se diagnosticaron alrededor de 918 y 935 casos, respectivamente.¹² Aparte de esto no se tiene información más específica sobre el comportamiento de esta enfermedad en la población panameña. Es de gran importancia hacer un diagnóstico temprano y administrar tratamiento oportuno, ya que se pueden prevenir las complicaciones de la enfermedad y por lo tanto, mejorar el pronóstico, esperanza y calidad de vida de estos pacientes.^{1, 3, 4,14} Es por ello que la finalidad de este estudio es describir cuáles son las manifestaciones clínicas más comunes de dichos pacientes.

OBJETIVOS

1. Determinar las características clínicas más prevalentes en pacientes con LES.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio observacional retrospectivo de serie de casos clínicos. Los casos correspondieron a la totalidad del universo, el cual consistió en 55 pacientes. De estos pacientes se descartaron 14 expedientes que no cumplieron con los criterios de inclusión, 7 se reportaron como extraviados, dando al final un total de 34 casos.

Entre los criterios de inclusión se tomó en cuenta los expedientes de los pacientes que hayan sido hospitalizados y cuyo diagnóstico de LES se haya realizado en el tiempo estipulado del estudio (2008, 2009, 2010), que cumplieran con los criterios de diagnóstico o que la enfermedad sea muy evidente por lo que el especialista hace el diagnóstico. Se excluyeron del estudio, los expedientes con información incompleta (expedientes que no tuvieran la información sobre el diagnóstico de la enfermedad), aquellos expedientes que no se encontraron y aquellos expedientes cuya información en el momento del diagnóstico no se localizaba o que no se tenía certeza de su diagnóstico de LES. Las variables a estudiar se

dividieron en seis grupos así: datos generales (sexo y días de hospitalización), historia familiar y personal, manifestaciones clínicas (motivo de consulta, manifestaciones generales, signos y síntomas), pruebas complementarias (pruebas inmunológicas y pruebas de laboratorio), otras (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, criterios de diagnóstico y Diagnóstico de ingreso).

La presencia de autoanticuerpos fue valorada incluyendo anticuerpos antinucleares (por inmunofluorescencia con sustrato de células HEp-2), DNA anti-doble cadena (anti-DNAs); por inmunofluorescencia indirecta contra *Chritidialuciliae* (título normal <1:10), anti-Sm, anti-Ro y anti-La (todos por inmuno-electroforesis contra extracto de timo de ternera y bazo humano) empleados en el Hospital Santo Tomás por los productos Kallestad™ de los laboratorios Bio-Rad. La cuantificación de las fracciones del complemento C3 y C4 se realizaron por nefelometría.¹⁵

Las alteraciones hematológicas que se incluyeron en este estudio fueron definidas según los criterios del Colegio Americano de Reumatología.

Se procedió a la recolección de datos de los expedientes clínicos a través de un formulario. Los datos fueron procesados en los paquetes estadísticos de Epi-Info 7 y Excel® 2010. Se hizo un análisis descriptivo mediante el empleo de medidas de resumen central.

Aspectos éticos

Este protocolo fue revisado por parte del comité de ética del Hospital Santo Tomás, para garantizar que se cumplieran los lineamientos éticos que protegían el anonimato del paciente y su seguridad en todos los aspectos.

RESULTADOS

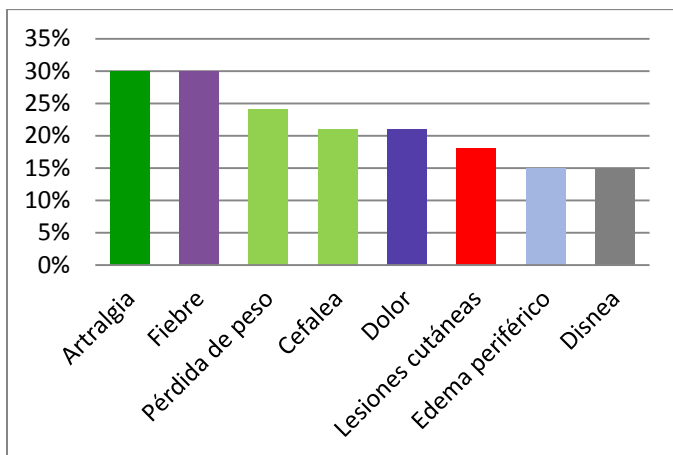
El universo consistía en un total de 55 expedientes de los cuales se entregaron 48, de estos sólo 34 cumplieron con los criterios de inclusión

El sexo predominante fue el femenino en un 94% (32/34). El rango etario de la población se distribuyó entre los 18 años y 78 años de edad, presentándose la mayor frecuencia en el grupo entre 18 y 38 años con una media de 38 años.

Para la cantidad de días de hospitalización se obtuvo un promedio de 23.5 días con un valor mínimo registrado de 5 días y un valor máximo de 68 días. Para el grupo de historia personal, con respecto a la presencia de comorbilidades presentes antes del diagnóstico de LES tenemos: hipertensión arterial en un 23.5% (8/34), seguido por diabetes mellitus tipo II en 14.7% (5/34) de los casos, artritis reumatoide y anemia ambas con 12% (4/34).

En relación a la historia familiar sólo el 12% (4/34) tenía historia de antecedentes familiares de primer grado de LES.

Gráfica 1. Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico según antecedentes de motivos de consulta más frecuentes previas al diagnóstico. Hospital Santo Tomás. Panamá, 2011.



Los motivos de consulta más prevalentes fueron las artralgias, la fiebre y la pérdida de peso (ver Gráfica 1). Con respecto a las artralgias la localización más frecuente fue en manos y rodillas en un 50% (5/10).

Para manifestaciones generales el 56% (19/34) de los pacientes manifestó fiebre, el 53% (18/34) adinamia, el 50% (17/34) astenia, el 26% (9/34) refería malestar general.

Con respecto a la variable signos y síntomas (ver Tabla 1), la pérdida de peso resultó ser la manifestación más común. Respecto a las manifestaciones pulmonares, solamente 1 paciente presentó pleuritis, 4 presentaron disminución de ruidos pulmonares bilaterales, 5 presentaron ruidos agregados siendo estos estertores crepitantes y sibilancias, siendo los estertores la presentación más común. La taquicardia y la presencia de soplos fueron las manifestaciones cardíacas más frecuentes. En cuanto a la presencia de adenopatía, las cervicales con un 80% (4/5) resultaron ser las más frecuentes.

Tabla 1. Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico según signos y síntomas más comunes en pacientes con posterior diagnóstico. Hospital Santo Tomás. Panamá, 2011.

Signos y síntomas	N	%
Pérdida de peso	21	62
Artralgia	15	44
Disnea	15	44
Manifestaciones pulmonares	10	29
-disminución de ruidos pulmonares	4	12
-Ruidos agregados (sibilancias, crépitos)	5	15
Edema periférico	10	30
Dolor	8	24
Anorexia	8	24
Cefalea	7	21
Tos	7	21
Artritis	6	18
Manifestaciones cardíacas	6	18
-Taquicardia	2	6
-soplos	2	6
Adenopatías	5	15

En cuanto a las pruebas inmunológicas, de los 34 expedientes revisados, el 15% (5/34) no consignaba el resultado de ANA. Por lo tanto, se trabajó con 29 expedientes para esta prueba, resultando positiva con una frecuencia del 97% (28/29) y reportando diluciones mayores o iguales a 1:640 por el método de IFA Hep2. Se encontró disminución de la fracción C3 en un 65% (22) y disminución de C4 en el 62% (21) de los pacientes atendidos. Sólo un 26% (9) de los pacientes presentó anticuerpos anti Smith (ver Tabla 2).

Tabla 2. Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico según Frecuencias de las Pruebas Inmunológicas positivas. Hospital Santo Tomás. Panamá, 2011.

Anticuerpos presentes	N	%
ANA*	28	97
C3 disminuido	22	65
C4 disminuido	21	62
Anti-DNA	20	59
Factor reumatoideo	16	47
Anti-smith	9	26
Anti – RNP	3	9

*Tomado en base a los 29 expedientes en donde estaba consignada la prueba.

De los 24 registros en los que estuvo explícito, el patrón predominante para la prueba de ANA encontrado fue el patrón homogéneo en un 58% (14/24), seguido por el patrón moteado en un 25% (6/24) y los patrones punteado fuerte y mixto ambos con 8% (2/24).

Para las pruebas de Laboratorio se encontró que en el hemograma completo, el 91% (31/34), 15% (5/34) y 3% (1/34) de los pacientes presentó anemia, leucopenia y trombocitopenia, respectivamente.

La prueba de urinalisis reportó presencia de leucocitos en orina en el 97% (33/34) de los pacientes, mientras que el 82% (28/34) presentó eritrocitos en orina. Un 21% (7/34) presentó cilindros y 50% (17/34) proteinuria. De los pacientes con proteinuria, el 47% (8/17) presentó valores mayores 0.5 g/día a en orina de veinticuatro horas.

Para el grupo de criterios de LES tenemos que solo el 59% (20/34) presentó más de 4 criterios para hacer el diagnóstico de LES, mientras que el 41% (14/34) presentaron menos de la cantidad estipulada.

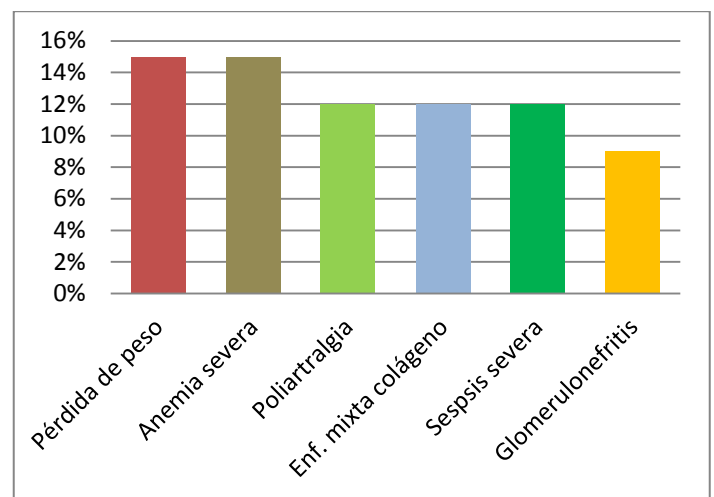
Tabla 3. Pacientes según SLEDAI. Hospital Santo Tomás. Panamá, 2011.

SLEDAI	N	%
Inactividad (0-2)	0	0
Leve (3-4)	1	3
Moderada (5-7)	4	12
Grave (>7)	29	85

Para la variable índice de actividad del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI por sus siglas en inglés), el 85% (29/34) manifestó un índice calificable como grave (ver Tabla 3).

Los diagnósticos más frecuentes de admisión fueron pérdida de peso y anemia severa con un 15% (5/34), cada uno, del total de casos (ver Gráfica 2).

Gráfica2. Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico según diagnóstico de ingreso Hospital Santo Tomás. Panamá, 2011.



DISCUSIÓN

El LES es una patología cuyo diagnóstico es un reto debido a la variedad de presentaciones con las que debuta. Varios estudios han demostrado que la prevalencia de ésta es mayor en mujeres, encontrándose este hallazgo en este estudio en un 94% (32/34) de los casos con una media de edad de 38 años. No se sabe a ciencia cierta cuál es la causa de esta predominancia de género pero se especula que la influencia hormonal juega un papel importante.^{1,4,16}

Para la cantidad de días de hospitalización se encontró un promedio de 23.5 días, por su parte el estudio de Pacheco y colaboradores describe una media de 21 días; estos datos muestran como la enfermedad afecta principalmente a la población en edad laboral activa, resultando en una media de días de hospitalización alta y que a la vez conlleva a

altos costos de hospitalización.¹⁷ Por otra parte se observa que una alta proporción de pacientes presenta antecedentes de otras patologías crónicas; no sabemos si éstas son provocadas por el LES o si existe una relación entre ésta y la enfermedad. En el caso de la diabetes se encontró que un 14.7% la padecía en contraste con el estudio de Angulo y colaboradores que describió un 13%.¹⁸

Existe a su vez una variedad amplia de presentaciones con las que debuta el LES, muchos estudios describen las artralgias como el motivo más frecuente de consulta, lo que concuerda con el resultado de esta serie de casos.^{17, 18} Entre los signos y síntomas, la pérdida de peso y las artralgias resultaron ser las manifestaciones más comunes, por lo que hay que tener esto en cuenta al momento de hacer un diagnóstico diferencial que involucre estas manifestaciones y a la vez tener en cuenta la edad y el sexo.⁴

Los hallazgos de laboratorios usualmente son diversos, por lo cual se ha sometido a múltiples estudios y discusiones la relación de estos con las enfermedades reumatológicas.¹⁹

En cuanto a las pruebas inmunológicas se encontró que los ANA son los más comunes con una frecuencia de 97% (28/29), seguido de 58% (20) de Anti DNA. La positividad de este último adquiere importancia debido a que se relaciona con riesgo y pronóstico del desarrollo de Nefritis Lúpica.¹⁶ Para la prueba de ANA se encontró que el patrón predominante fue el homogéneo 58.4%(14/24), dichos valores difieren del estudio de Carpinelli y colaboradores quienes encontraron que el patrón más común fue el periférico con un 30%.¹⁹ La clase de patrón podría estar en relación a detalles pronósticos más finos acerca de la variante de la enfermedad o la genética de la misma, faltaría probar si estos hallazgos son estadísticamente relevantes, por lo que es recomendable realizar más estudios al respecto.

Las anomalías hematológicas son generalmente la manifestación inicial del LES y dichas

anormalidades usualmente reflejan también la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo, además de que casi todos los pacientes llegan a presentar alguna manifestación de tipo hematológica durante el curso de la enfermedad.²⁰

La anemia es la alteración hematológica más frecuente en el LES, encontrándose en este estudio en el 91% (31/34) de los casos. Ésto concuerda con la literatura, en donde se reporta que ocurre en el 50% a 80% de los pacientes con enfermedad activa, siendo ésta un signo de valor pronóstico.²¹

Al realizar una revisión detallada sobre el cumplimiento de los criterios de LES para hacer el diagnóstico se encontró que un 59% (20) de los diagnósticos cumplen con más de 4 criterios, lo que refleja el hecho de que el diagnóstico de LES se puede realizar si existe una alta sospecha clínica sin necesariamente cumplir con los criterios de la American College of Rheumatology, sobre todo porque son criterios de clasificación que buscan unificar diagnósticos con fines de investigación, más que criterios diagnósticos con fines meramente clínicos.

CONCLUSIONES

La manifestación general más común fue la pérdida de peso y el motivo de consulta más frecuente fue la artralgia.

Sólo un 41% (14/34) de los pacientes cumplían con los criterios diagnóstico de LES, lo cual muestra la importancia de tener un criterio clínico que permita un rápido diagnóstico de la enfermedad sin esperar a que se cumplan varios criterios.

El SLEDAI se relaciona con un índice de actividad de LES; en nuestro estudio el 85% (29/34) de los pacientes eran graves y requirieron hospitalización.

El motivo de hospitalización más frecuente fue el de pérdida de peso en estudio junto con anemia severa, ambas con 15% (5/34).

RECOMENDACIONES

Para el clínico es importante que en pacientes femeninas (15- 50 años) que debuten con artralgia y pérdida de peso, se debe considerar el diagnóstico de LES como una opción y realizar estudios de extensión.

Se debe realizar un estudio de mayor magnitud que involucre todos los pacientes de LES de Panamá y de esta manera se determine la verdadera envergadura del problema.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Luis Gorris y Diógenes Arjona por su apoyo incondicional.

Al personal de registros médicos del Hospital Santo Tomás por sus servicios.

REFERENCIAS

1. Rahman A, Isenberg D. Systemic Lupus Erythematosus. Mechanisms of Disease. *N Engl J Med.* 2008; 358: 929-39.
2. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D. Harrison principios de medicina interna. McGraw Hill 17 Edición 2008. Impreso en China
3. Grigor R, Edmons J, Lewkonja R, et al. Systemic Lupus Erythematosus. A Prospective Analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1978; 37: 121-128.
4. Sánchez S, Barajas G, Ramírez E, Moreno A, Barbosa O. Lupus Eritematoso: Enfermedad autoinmune sistémica y órgano específico. *RevBiomed.* 2004; 15:173-180.
5. Skare T, Barreto M, Casagrande D, Arriolo G. Initial presentation of systemic lupus erythematosus in 286 patients in southern brazil. 2005. *Act Reumatol* 2009 Vol 34.
6. Kosaraju K, Shenoy S, Suchithra U. A cross-sectional hospital-based study of autoantibody profile and clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in south Indian patients. *Indian J Med Microbiology.* 2010; 28:245-247.
7. Vargas J, Vásquez C, Delgado K. Causas de muerte en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en México. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2010; LXVII (594): 337-343.
8. Boddaert J, Huihong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Goudeau P, Piette J-C. Late onset systemic lupus erythematosus: a personal serieof 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83: 348-359.
9. Finnish Medical Society Duodecim. Systemic lupus erythematosus (SLE). In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2007 Feb 20.
10. Petri M, Orbai A, Alarcon G. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 64, No. 8, August 2012, pp 2677–2686
11. Achurra A, Benitez R. Criterios Preliminares para el Diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES). *Revista de la Caja del Seguro Social.* 1974; 8: 95-101.
12. Tabulación Especial sobre defunciones por Lupus Eritematoso Sistémico, en la República de Panamá, según causa y sexo: Años 2000 – 2009. Instituto Nacional de Estadística y Censo. Contraloría General de la República. Impreso el 3 de febrero de 2011.
13. Del Moral T. El mal de la mariposa [Internet]. Panamá: Diario La Prensa; c2007 [citado el 15 de enero de 2011]. Disponible en: <http://mensual.prensa.com/mensual/contenido/2007/05/07/hoy/vivir/973715.html>
14. Bombardier C, Gladman D, Urowitz B, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.
15. Bio-Rad Laboratories, Inc. Kallestad™. Hep-2, MS/K, & C. Luciliae Product Instructions [CD-ROM]. Washington, USA.
16. Ferro R, Medina F, Serracin D. Anti-dsDNA, Anti-Smith y Anti-LA: Factores de Riesgo y Pronóstico de Nefritis Lúpica.
17. Pacheco D, Alvarez M, Vizcarra G, Fuentealba C, Marrovic M. Características de la hospitalización reumatológica en un hospital de nivel terciario. *RevMedChil.* 2001;129 (6): 653-659.
18. Angulo EU, García NR. Comorbilidad en lupus eritematoso sistémico. *Reumatología clínica.* 2008; 4 supl: 17-21.
19. Carpinelli MM, Giménez V, Ferreira L, Rovira C, Picaguá E, Granados E. Frecuencia de los patrones de anticuerpos anti-nucleares en pacientes con sospecha clínica de Lupus eritematoso sistémico. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud,* vol 8 (2) Dic 2010: 27-33.
20. Fernández M, Alarcón G, Apte M, Andrade R, Vilá L, Reveille. Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic US Cohort. XLIII. The Significance of Thrombocytopenia as a Prognostic Factor. *ARTHRITIS & RHEUMATISM Col.* 56. No. 2, February 2007, pp 614-621. DOI 10.1002/art.22376.
21. García T, Villegas A, González AF. Manifestaciones hematológicas en el lupus eritematoso sistémico. *AnMed Interna* 2002. Vol 19, N 10, pp 539-543.