
Nefropatía lúpica. Estudio de 156 casos

CARMEN E CERON, JAVIER MOLINA, FERNANDO ZAMBRANO

Por medio de un estudio de casos y controles se analizaron las historias de 297 pacientes con lupus eritematoso sistémico, atendidos en la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, en Medellín, Colombia, entre 1970 y 1987. Se documentó compromiso renal en 156 (52.5%). Hubo 94 que presentaron alteraciones en el sedimento urinario sin evidencia clínica de lesión renal. La nefropatía como primera manifestación de la enfermedad se encontró en 14 pacientes (4.7% del grupo total); en 48 de los que tenían nefropatía (30.8%) se halló la proteinuria en rangos nefróticos; en 19 (6.4%) hubo insuficiencia renal aguda y en 15 (5.0%) insuficiencia renal crónica. Desde el punto de vista histológico se estudiaron 79 biopsias renales; de ellas 7 (8.9%) fueron clasificadas como glomerulonefritis (GN) mesangial; 17 (21.5%) como GN proliferativa focal; 38 (48.1%) como GN proliferativa difusa y 9 (11.4%) como GN membranosa. La frecuencia de las siguientes manifestaciones fue significativamente mayor en pacientes con nefropatía: livedo reticularis, vasculitis, úlceras orales, tromboflebitis, psicosis, cefalea y depresión.

PALABRAS CLAVES
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
NEFROPATIA

INTRODUCCION

Aunque el compromiso renal es una manifestación del lupus eritematoso sistémico (LES) reconocida por más de medio siglo, solamente en los últimos diez años se han definido con mayor claridad su curso e inmunopatogénesis (1-3).

Según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA), el compromiso renal en el LES se define como proteinuria mayor de 500 mg/día y/o presencia de cilindros celulares (4).

La prevalencia del compromiso renal varía de 35 a 90% (4,5). Sin embargo, si se hace estudio anatómopatológico el porcentaje llega a 90% (5,6) y aún más cuando se emplean técnicas de inmunofluorescencia y microscopía electrónica (7,8). La nefropatía, aunque igualmente frecuente en niños y adultos, tiende a presentarse tempranamente en el curso de la enfermedad (9,10).

Todos los síndromes clínicos reconocidos de enfermedad glomerular pueden ocurrir en el LES (11,12). El síndrome nefrótico es la manifestación clínica predomi-

DRA. CARMEN E. CERON, Médica Internista-Reumatóloga, Instituto de Reumatología, Medellín. DR. JAVIER MOLINA, Profesor Honorario, Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. DR. FERNANDO ZAMBRANO, Jefe, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

nante: ocurre en dos terceras partes de los pacientes con compromiso renal (13,14).

En relación con los diferentes autoanticuerpos, parece que el anti-DNA de doble cadena, alta avidéz, carga catiónica y de clase IgG, fundamentalmente IgG1 e IgG3, que fijan complemento, se asocia con compromiso renal (15,16).

Algunos estudios clínicos sugieren que la presencia de anti-Sm, en ausencia de anti-RNP, puede indicar mayor riesgo de nefropatía. El anti-Ro se asocia con evidencia de compromiso renal, pero cuando existen anti-Ro y anti-La, el compromiso es menor (16,17).

El presente estudio pretende observar la prevalencia del compromiso renal en pacientes con LES, manejados en la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital San Vicente de Paúl, de la ciudad de Medellín, de 1970 a 1987. Igualmente, evaluar las diferencias existentes en pacientes con y sin nefropatía, en cuanto a presencia de manifestaciones extrarrenales, serológicas, tasa de mortalidad, diferencia sexual y variedad histológica en pacientes con nefropatía.

MATERIALES Y METODOS

Se trata de un estudio de casos y controles. El diagnóstico de LES se hizo con base en los criterios de la Asociación Americana de Reumatología.

Aceptando el compromiso renal como la presencia de hematuria microscópica, proteinuria mayor de 500 mg/día y/o cilindros celulares, se separaron los pacientes en dos grupos (con y sin nefropatía).

Utilizando solamente el microscopio de luz se estudiaron las biopsias renales de 79 pacientes; los resultados se clasificaron de la siguiente manera:

1. Sin evidencia de lesión.
2. Glomerulonefritis (GN) mesangial o de cambios mínimos: cuando se encontró aumento de la celularidad mesangial con infiltrado mononuclear.
3. GN focal y segmentaria: presencia de focos de hiper celularidad y acúmulo de polimorfonucleares y monocitos en los capilares, aumento de células endoteliales y mesangiales y ocasionalmente medias lunas celulares segmentadas, con compromiso de menos de 50% de la población glomerular.
4. GN proliferativa difusa: básicamente el mismo compromiso del grupo 3 pero con más de 50% de la población glomerular afectada. Además presencia de cuerpos de hematoxilina, paredes capilares engrosa-

das con apariencia de asas de alambre por depósitos subendoteliales, trombos hialinos y medias lunas segmentadas o circunferenciales.

5. GN membranosa: cuando se observó celularidad normal del glomérulo, paredes capilares difusas y uniformemente engrosadas sin depósitos subendoteliales.

En su gran mayoría los anticuerpos antinucleares se determinaron utilizando células HEp-2 como sustrato antigénico; en unos pocos se utilizó hígado de ratón. El anti-DNA se determinó por inmunofluorescencia indirecta, empleando la técnica de *Crithidia lucilae*. El complemento sérico (C3 y C4) se determinó por inmunodifusión radial.

Para el análisis estadístico por computador se hicieron tablas de asociación, se calculó el CHI-cuadrado como prueba de significancia y se estimó la razón de disparidad. Para el CHI-cuadrado se aceptó un valor de $F < 0.1$ como nivel de significancia. Debido a que no se conocía el sentido de la significancia se utilizó una prueba de dos colas.

RESULTADOS

Se encontraron 297 pacientes que llenaban los criterios de la ARA para el diagnóstico del LES; de ellos 268 (90.2%) eran mujeres y 29 (9.8%) hombres.

El compromiso renal se documentó en 156 casos, lo cual da una prevalencia de nefropatía de 52.5%; hubo 21 hombres y 135 mujeres con lesión renal.

Hematuria, definida como la presencia de más de dos eritrocitos por campo de alto poder en el sedimento urinario, se presentó en 101 pacientes (34.0% del grupo total).

Leucocituria, definida como la presencia de más de 5 leucocitos por campo de alto poder en el sedimento urinario, se documentó también en 101 casos (34.0% del grupo total).

Cilindruria, en forma global, estuvo presente en los 156 pacientes con compromiso renal. Los cilindros hialinos y granulados estuvieron presentes en el ciento por ciento de los pacientes con alteración renal; 76 de éstos presentaron cilindros hemáticos, 52 cilindros leucocitarios y 38 cilindros céreos en el sedimento urinario. Hubo 94 pacientes con alteraciones del sedimento urinario sin evidencias clínicas de lesión renal.

Proteinuria mayor de 500 mg/día se presentó en 90 pacientes (30.3% del grupo total); proteinuria

mayor de 3 gm/día (rango nefrótico) se encontró en 48 pacientes (30.8% de los pacientes con nefropatía). En 10.0% de los pacientes había síndrome nefrótico.

La nefropatía fue la primera manifestación de la enfermedad en 14 pacientes (4.7% del grupo total). Se presentaron 19 (6.4%) pacientes con insuficiencia renal aguda y 15 (5.0%) con insuficiencia renal crónica; se documentó hipertensión arterial en 33 de los pacientes sin nefropatía (23.4%) y en 52 con nefropatía (33.3%).

De las 79 biopsias 7 (8.9%) se clasificaron como GN mesangial; 17 (21.5%) como GN proliferativa focal; en 38 (48.1%) había GN proliferativa difusa y en 9 (11.4%) GN membranosa; 8 (10.1%) no pudieron clasificarse porque el material era insuficiente.

Murieron 13 de los 156 pacientes con compromiso renal (8.3%) y 4 de los 141 sin ese compromiso (2.8%).

Las principales diferencias entre pacientes con y sin nefropatía en cuanto a manifestaciones cutáneas, compromiso osteoarticular, vascular y neurológico y hallazgos de laboratorio se observan en las tablas 1-7. Someramente, fue significativamente mayor en los pacientes con nefropatía, la frecuencia de las siguientes manifestaciones o hallazgos: livedo reticularis, vasculitis y úlceras orales (Tabla N° 1); artritis (Tabla N° 2); tromboflebitis (Tabla N° 3); psicosis, cefalea y depresión (Tabla N° 4); anemia y linfopenia (Tabla N° 5); C3 y C4 bajos (Tabla N° 6); anticuerpos antinucleares periférico, homogéneo y anti DNA (Tabla N° 7).

**TABLA N° 1
MANIFESTACIONES MUCOCUTANEAS EN PACIENTES CON LES**

MANIFESTACION	Con nefropatía		Sin nefropatía		Razón de Disparidad	X ²	P
	+	-	+	-			
Eritema malar	81	75	66	75	1.22	0.77	0.5
Livedo reticularis	18	138	7	134	2.49	4.65	0.05*
Fotosensibilidad	69	87	66	75	0.9	0.84	0.5
Vasculitis	50	106	23	118	2.42	9.96	0.005*
Úlceras orales	76	80	54	87	1.53	3.25	0.1*
Úlceras vaginales	5	130	4	129	1.52	0.31	0.75
Úlceras nasales	11	145	7	134	1.45	0.57	0.45

*Significativo

**TABLA N° 2
COMPROMISO OSTEOARTICULAR EN PACIENTES CON LES**

MANIFESTACION	Con nefropatía		Sin nefropatía		Razón de Disparidad	X ²	P
	+	-	+	-			
Artritis	127	29	103	38	1.61	3.72	0.1*
Necrosis ósea	7	149	4	137	1.6	0.55	0.5

*Significativo

TABLA Nº 3
COMPROMISO VASCULAR EN PACIENTES CON LES

MANIFESTACION	Con nefropatía		Sin nefropatía		Razón de Disparidad	X ²	P
	+	-	+	-			
Raynaud	69	87	68	73	0.85	0.46	0.75
Gangrena dedos	3	153	1	140	2.74	0.77	0.5
Trombosis recurrente	4	152	3	138	1.6	0.08	0.9
Tromboflebitis	10	146	3	138	3.15	3.42	0.1*

*Significativo

TABLA Nº 4
COMPROMISO NEUROLOGICO EN PACIENTES CON LES

MANIFESTACION	Con nefropatía		Sin nefropatía		Razón de Disparidad	X ²	P
	+	-	+	-			
Psicosis	17	139	8	133	2.03	2.74	0.1*
Cefalea	59	97	32	109	2.07	7.95	0.0005*
Depresión	45	111	27	114	1.71	3.77	0.1*
Convulsiones	27	129	20	121	1.76	1.55	0.25

*Significativo

TABLA Nº 5
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO EN PACIENTES CON LES

RESULTADO	Con nefropatía		Sin nefropatía		Razón de Disparidad	X ²	P
	+	-	+	-			
Anemia	83	73	41	100	2.77	17.7	0.0001*
Leucopenia	59	97	45	96	1.29	1.25	0.5
Linfopenia	88	68	60	81	1.74	5.66	0.025*
Trombocitopenia	23	133	26	115	0.76	1.67	0.25
Anticoagulante lúpico	9	147	8	133	0.63	1.31	0.5

*Significativo

TABLA N° 6

COMPLEMENTO SERICO EN PACIENTES CON LES

COMPLEMENTO	Con nefropatía		Sin nefropatía		Razón de Disparidad	χ^2	P	
	+	-	+	-				
CH50	Alto	1	155	1	140	0.9	0.43	0.5
	Bajo	27	129	16	125	1.63	2.1	0.25
	Normal	6	150	7	134	0.76	0.19	0.75
C3	Alto	1	155	3	138	0.29	0.46	0.5
	Bajo	33	123	14	127	2.4	7.0	0.01*
	Normal	24	132	16	125	1.4	0.71	0.5
C4	Alto	1	155	2	139	0.44	0.47	0.5
	Bajo	40	116	28	113	1.39	2.09	0.1*
	Normal	14	142	11	130	0.98	0.12	0.75

*Significativo

TABLA N° 7

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES EN PACIENTES CON LES

ANTICUERPO	Con nefropatía		Sin nefropatía		Razón de Disparidad	χ^2	P
	+	-	+	-			
Periférico	52	104	25	116	9.67	7.58	0.005*
Reticular	90	66	76	65	1.16	0.31	0.75
Homogéneo	98	58	57	84	2.49	14.8	0.001*
Anti-DNA	54	102	24	117	3.02	7.16	0.001*

*Significativo

DISCUSION

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida, que afecta principalmente mujeres jóvenes. De los 297 pacientes estudiados, 268 pertenecían al sexo femenino y 29 al masculino, conservando la proporción 9:1 a favor de las mujeres, que es universalmente aceptada (18-22).

El compromiso renal, definido por la presencia de anomalías urinarias como proteinuria, hematuria o cilindruria al momento del diagnóstico, ocurre aproximadamente en 50% de los casos ; nuestro hallazgo (52.5%) coincide con esa frecuencia.

El compromiso renal se detectó en el primer año del diagnóstico de LES, lo cual está de acuerdo con otros estudios que sugieren que la nefropatía lúpica puede ser asintomática y que las alteraciones sólo

se detectan al practicar uroanálisis, pruebas de función renal o biopsia renal (23-26). Estas anomalías varían desde proteinurias discretas con pocos elementos celulares, hasta proteinurias y hematurias francas con síndrome nefrótico (27). Entre nuestros pacientes 94 tenían alteraciones en el sedimento urinario sin evidencia clínica de lesión renal; 34% presentaron hematuria, 34% leucocituria y 23% cilindruria, hallazgos parecidos a los de otros estudios (25).

Sin embargo, últimamente se ha demostrado mediante técnicas de inmunofluorescencia y de microscopía electrónica, que virtualmente todos los pacientes lúpicos, con o sin evidencia clínica o histológica de lesión renal, tiene depósitos de complejos inmunes en el mesangio (28).

El compromiso renal como primera manifestación de la enfermedad lo encontramos en 14 casos (4.7%), hallazgo similar al de otros investigadores (1-8).

La nefropatía lúpica es considerada como el prototipo de la nefritis por complejos inmunes que se depositan en la membrana basal glomerular y los cuales, con la participación del complemento, producen las lesiones glomerulares, intersticiales, tubulares y vasculares. Parece ser que la formación *in situ* de complejos inmunes sea otro mecanismo de la producción de la nefropatía (29-32).

Según la OMS, histopatológicamente la nefropatía se clasifica en seis grupos aunque, desde el punto de vista práctico, esto puede simplificarse un poco. En el presente estudio, de acuerdo a los hallazgos histológicos de microscopía de luz, se estableció la clasificación de GN mesangial, GN proliferativa focal, GN proliferativa difusa y GN membranosa. Cada una de estas formas tiene características clínicas especiales y pronóstico diferente.

Se ha podido evidenciar la ocurrencia de distintos patrones de compromiso en las diferentes formas y aún en momentos diferentes en el mismo paciente (28).

Se encontró GN mesangial o de cambios mínimos, manifestada clínicamente por proteinuria y hematuria, en 8.9% de nuestros casos; GN membranosa en 11.4%, cifra un poco menor que la informada en otras series (16). Este hallazgo coincide con la infrecuencia del síndrome nefrótico en nuestra casuística (10%), cifra también mucho más baja que la encontrada por otros investigadores (60 a 70%). En un

21.5% de los pacientes había GN proliferativa focal, cifra mayor que el 13% informado en otros estudios (1-16). Esta forma se caracteriza por proteinuria moderada y hematuria microscópica; son raros el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal. Finalmente, hallamos GN proliferativa difusa en 48.1% de los pacientes, frecuencia similar a la de otras series (3). Infortunadamente esta forma es la más común y la de peor pronóstico.

Es importante resaltar que usualmente no se hicieron biopsias renales como procedimiento de rutina sino sólo en pacientes con compromiso renal clínicamente muy agresivo; ésto puede explicar la alta frecuencia de la forma histológica más severa en nuestros pacientes.

La necesidad de hacer biopsia renal en pacientes con LES es controvertida y, aunque no es necesaria para hacer el diagnóstico, sirve para evaluación y distinción entre las lesiones activas y los cambios crónicos (28-32). Los criterios de actividad son: hiper celularidad glomerular, infiltración leucocitaria, cariorrexis nuclear, necrosis fibrinoide, medias lunas celulares, depósitos subendoteliales, cuerpos hematolíticos, trombos hialinos, vasculitis, infiltración mononuclear intersticial y edemas. Los cambios que indican cronicidad son: atrofia tubular, fibrosis intersticial, esclerosis glomerular, medias lunas fibrosas, adherencias y arterioesclerosis (14,16,26,32). La diferencia entre actividad y cronicidad es muy importante para determinar el pronóstico y la terapia.

La frecuencia de presentación con deterioro serio de la función renal fue relativamente baja en esta serie (6.4% de insuficiencia renal aguda y 5.0% de insuficiencia renal crónica); ello pudiera deberse a factores genéticos, inmunológicos o quizá también al diagnóstico y manejo precoces de la enfermedad.

Con frecuencia el compromiso renal se correlaciona con manifestaciones extrarrenales; nuestro estudio demostró que la nefropatía se correlacionaba en forma estadísticamente significativa con presencia de livido reticularis, vasculitis, úlceras orales, artritis, tromboflebitis, psicosis, cefalea y depresión. Por lo tanto su presencia puede ser indicadora de lesión renal.

Es bien conocida la asociación de nefropatía con anti-DNA nativo, anti-Ro y anti-Ma. Al contrario, algunos otros autoanticuerpos como el anti-U1RNP, el anticentrómero y la asociación de anti-Ro y anti-La, parecen ejercer alguna protección. Sin embargo,

estas asociaciones no son rigurosamente ciertas; el anti-DNA nativo no siempre es patogénico; su patogenidad está determinada por su carga eléctrica (anticuerpos catiónicos), la clase de inmunoglobulina (IgG es más patogénica, principalmente las subclases 1 y 3), la avidéz de los complejos y la capacidad fijadora del complemento (6,10,36,37).

En nuestro estudio encontramos correlación bastante significativa entre los ANA de tipo homogéneo y periférico, que a su vez se correlacionaron con anti-DNA nativo.

Los niveles reducidos de complemento sérico y la presencia de anti-DNA nativo, se han utilizado como indicadores de actividad renal. Ultimamente se ha encontrado que la determinación de productos de activación del complemento como C3a, C5a, complejo de ataque a la membrana (C5b-9) y el fragmento Bb del factor B activado son los mejores indicadores de activación del sistema del complemento (11,34,37).

Nuestro estudio demuestra correlación de la nefropatía con hipocomplementemia, principalmente de C3. Igualmente, con cifras reducidas de hemoglobina y con linfopenia.

En conclusión, nuestros hallazgos son similares a los de otros estudios: 52.5% de los pacientes estudiados tenían compromiso renal, manifestado en el primer año de evolución de la enfermedad. Al igual que lo establecido universalmente, la variedad más frecuente en nuestra casuística fue la glomerulonefritis difusa proliferativa, infortunadamente la más grave y de difícil manejo.

AGRADECIMIENTOS

A la Sección de Nefrología por hacer las biopsias renales y a la Dra. Constanza Díaz por revisarlas; al Laboratorio de Nefrología por las pruebas de función renal.

SUMMARY

LUPIC NEPHROPATHY. A CASE CONTROL STUDY IN MEDELLIN, COLOMBIA

By means of a case-control study we analyzed the clinical histories of 297 patients with systemic erythematous lupus, that were seen at

the out-patient section of the Rheumatology Service, Hospital Universitario San Vicente de Paul, in Medellín, Colombia, between 1970 and 1987.

Renal involvement was documented in 156 (52.5%) cases while in 94 (31.6%) there were alterations in the urinary sediment without clinical evidence of renal lesions. Nephropathy was the first evidence of disease in 14 patients (4.7% of the total group); in 48 of those with nephropathy proteinuria was in the nephrotic range; acute renal insufficiency was found in 19 patients (6.4%) while in 15 (5.0%) there was chronic renal insufficiency.

Seventy nine renal biopsies were performed; their histological classification was as follows: mesangial glomerulonephritis 7 (8.9%); focal proliferative glomerulonephritis 17 (21.5%); diffuse proliferative glomerulonephritis 38 (48.1%) and membranous glomerulonephritis 9 (11.1%). The frequency of the following clinical manifestations was significantly higher in patients with nephropathy: livido reticularis, vasculitis, oral ulcers, arthritis, thrombophlebitis, psychosis, headache and depression

BIBLIOGRAFIA

1. BALOW JE, AUSTIN HA, TSOKOS GC. Lupus Nephritis. *Ann Intern Med* 1987; 106: 79-85.
2. APPEL G, SILVA FG, PRANY C, MEITZER J. Renal involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1978; 57: 5-13.
3. MOLINA J. Inmunopatogénesis del Lupus Eritematoso Sistémico. *Acta Med Col* 1988; 13: 265-271.
4. BENNET LM, BARDANA EJ, HOUGHTON DC, GALLO RJ. Silent renal involvement in SLE. *Medicine* 1977; 56: 493-501.
5. MADDOCK RJ, BALDWIN DS. Incidence of SLE in age and sex. *JAMA* 1965; 191: 149-151.
6. HILL GS, HINGLAIS H, BACH JE. Sistémico Lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at time of biopsy. *Am J Med* 1978; 64: 32-45.
7. MOREL, GOLDING JC, GHOS HP. The course of the lupus nephropathy. *Adv Nephrol* 1976; 64: 32-45.
8. ESTETES D, CHRISTIAN CL, WIDEMAN T. The natural history of Systemic Lupus Erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50: 85-96.
9. EBLING F, HAHN BH, MOORE LE. Restricted subpopulations of DNA antibodies in kidney of mice with SLE. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 392-403.

10. REICHLIN M, CLAVIN J. Clinical and immunologic significance of antibodies to Ro and La in SLE. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 76-79.
11. ANGELLO V. Complement deficiency states. *Medicine* 1978; 57: 1-15.
12. SCHIFFENBAUER J, SCHWARTZ BD, MAIER R. The HLA complex and its relationship to rheumatic disease. *Rheum Dis Clin* 1978; 13: 463-487.
13. COMERFOR FR, COHEN AS. The Nephropathy of SLE. An assessment of clinical, light and electron microscopic criteria. *Medicine* 1967; 46: 425-473.
14. MAHAJAN JK, ORDOÑEZ SO, SPARGO BH. Changing histopathology patterns in SLE nephropathy. *Clin Nephrol* 1978; 10: 1-8.
15. APPEL GR, SILVA FL, PIRANI CL. Renal involvement in SLE. A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978; 57: 371-410.
16. PIRANI CL, POLLACK VE. Systemic Lupus Erythematosus glomerulonephritis. *Nephron* 1964; 6: 79-84.
17. FACK LEE SL, CRISHMAN E, POURISH JL, et al. Renal biopsies in SLE nephritis. *Nephron* 1973; 10: 25-35.
18. FAUCIAS, STEINBERG AD, HAYNES BD, et al. Restricted subpopulations of DNA antibodies in kidney of mice with SLE. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 392-403.
19. HUNSICKER LG, RUDDY S, CARPENTER CB, et al. Metabolism of third complement component in nephritis. *N. Engl J Med* 1972; 281: 835-838.
20. IIDA K, MORNAGHY R, NEUSSENZWEIG, et al. Complement receptor deficiency in erythrocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1982; 155: 1427-1429.
21. HETCH B, SIEGEL N, ADDER M. Prognostic indexes in SLE. *Medicine* 1976; 55: 163-181.
22. COUSER W, SALANT D, MADAIO MP, et al. Factors influencing glomerular and tubulointerstitial patterns of injury in SLE. *Semin Rheum* 1984; 10: 3-7.
23. TAM EM, COHEN AS, FRIES JF, et al. The 1982 revised criteria of classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1273.
24. DECKER JL, STEINBERG AB, REINERSTEIN JL, et al. SLE evolving concept. NIH Conference. *Ann Intern Med* 1979; 91: 587-604.
25. BALDWIN DS, GALLO GR. Lupus nephritis. *Clin Rheum Dis* 1975; 1: 639-641.
26. MOLINA J. Lupus Erythematoso Sistémico. En: MOLINA J. Reumatología. Medellín: CIB, 1988: 249-278.
27. CAVALLO J, COHEN AS, SPARGO BH. Clinically silent lupus nephropathy. *Am J Pathol* 1977; 1: 87-91.
28. GINZLER EM, BOLLET AJ, FRIEDMAN EA. The Natural history of lupus nephritis. *Ann Rev Med* 1980; 31: 463-487.
29. BALDWIN DS, LOWENSTEIN J. The clinical course of the lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1970; 73: 929-931.
30. ROTHFIELD NF, FRIEDMAN EA. The kidney in SLE. *Nephron* 1977; 7: 128-131.
31. ROTHFIELD NF. Clinical features of SLE. En: KELLY WN, HARRIS ED, RUDDY S, SLEDGE CB. eds. Textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders, 1985.
32. GRIGOR R. SLE. A prospective analysis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 121-123.
33. SCHUR PH, SANDSON J. Immunologic factors and clinical activity in SLE. *N Engl J Med* 1968; 278: 533-535.
34. BRETJENS JR, SEPULVEDA M. Nephritis in patients with SLE. *Kidney Int* 1975; 7: 342-346.
35. FRANK M, SANDSON J, MOORE L. Complement in the pathophysiology of human disease. *N Egl J Med* 1985; 316: 1525-1527.
36. REICHLIN M. Immunopathogenesis of SLE. *Ann Rev Med* 1974; 25: 149-164.
37. KUNKEL HG, BALDWIN DS. Autoantibodies and disease. *Adv Immunol* 1964; 2: 351-395.