

# Lupus Eritematoso Diseminado en la Infancia

## Estudio Clínico y de Sobrevida en 31 Casos

Dr. Benito González M.<sup>1</sup>; Dra. Susana Elgueta M.<sup>2</sup>; Dr. Eduardo Talesnik G.<sup>3</sup>;  
Dr. Nelson Montaña N.<sup>3</sup>; Dra. M. Soledad Rodríguez T.<sup>4</sup>; Dra. Marta Valenzuela D.<sup>5</sup>;  
Dra. Marta Miranda A.<sup>5</sup>; Dra. Mónica Varas P.<sup>6</sup>

### Systemic Lupus Erythematosus in Childhood Clinical Study and Survival in 31 Patients

Thirty one patients, aged 4 to 15 years old with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) were evaluated retrospectively in order to analyse the clinical course of the disease. Twenty six patients were female and 5 males. All of them fulfilled the criterions stated by the American Rheumatologist Academy for the diagnosis of S.L.E. Clinical and laboratory diagnostic parameters were similar to those of adult type. Our patients had mainly articular and cutaneous lesions. Whole survival rates were 68 and 40 per cent at five and ten years respectively. In children with renal lupus lesions the survival rates diminished to 57 and 28 per cent. Patients without renal involvement had 90 per cent survival rates along the whole 10 years period. The authors rise the possibility to lower mortality rates, in those patients presenting initially with renal S.L.E. damage, by adding to their treatment other immunosuppressors to the usually prescribed adrenal steroid derivatives, because among 19 patients with such an evidence, only 5/12 (42%) receiving steroids alone survived at 5 years follow up in contrast with 7/7 of those receiving combined schedules.

La sobrevida del paciente con Lupus Eritematoso Diseminado (LED) infantil ha sido materia de controversia debido a los diferentes resultados que se han publicado en los últimos años. En efecto, los primeros trabajos<sup>1</sup> demostraban sobrevidas a 5 años de 72% y 42% en niños sin y con compromiso renal respectivamente, en cambio publicaciones más recientes dan sobrevidas de 100% en pacientes con lesión renal<sup>2</sup>.

Estos resultados pueden explicarse, en gran medida, por los avances alcanzados en el diagnóstico mediante la introducción de nuevas técnicas inmunológicas que permiten hacerlo más precozmente, un mejor manejo de la actividad lúpica y por otra parte, el uso de corticosteroides y antibióticos que ha significado controlar en mejor forma la enfermedad y evitar las complicaciones infecciosas que constituyen una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes<sup>3</sup>.

No obstante estos adelantos, queda aún por resolver el papel que tienen los nuevos tratamientos, especialmente las drogas inmunosupresoras

en el pronóstico de esta enfermedad. Algunos autores<sup>4</sup> sostienen que el pronóstico de LED infantil ha mejorado considerablemente con el uso de una terapia más agresiva, combinando esquemas de corticosteroides y agentes inmunosupresores. Otros<sup>2</sup> piensan que el uso de fármacos, distintos a los esteroides, no tendría influencias positivas sobre el pronóstico de estos pacientes.

No existiendo en nuestro país, un estudio clínico y pronóstico de un número suficiente de pacientes con LED infantil, queremos dar a conocer los resultados de un análisis retrospectivo de las principales manifestaciones clínicas y sobrevida de niños afectados realizado en forma cooperativa con la participación de cinco centros pediátricos nacionales.

### PACIENTES Y METODOS

Para el intervalo comprendido entre los años 1969 y 1980, se pudieron analizar 33 enfermos en los cinco centros que participaron en este estudio: Hospital Luis Calvo Mackenna (17 casos), Hospital Josefina Martínez (4 casos), Hospital San Juan de Dios (3 casos), Hospital Roberto del Río (4 casos) y Hospital Guillermo Grant Benavente (5 casos). De los 33 pacientes, se han incluido en la presente investigación solamente 31, todos menores de 16 años, que reunían por lo menos 4 de los criterios propuestos por la Academia Reumatológica Americana (ARA) para el diagnóstico de LED<sup>5</sup>. En los 2

<sup>1</sup> Jefe Unidad Inmunología - Reumatología. Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Santiago.

<sup>3</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Josefina Martínez, Santiago.

<sup>4</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.

<sup>5</sup> Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios, Santiago.

<sup>6</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Roberto del Río, Santiago.

pacientes excluidos se comprobó Lupus Eritematoso inducido por drogas anticonvulsivas.

Durante este período de observación, los pacientes fueron sometidos, en general, a pautas semejantes de estudio y evolución clínica.

El tratamiento realizado consistió en Prednisona 2 mg x Kg/diario en 19 casos; Prednisona más Acido Acetil Salicílico (ASA) en 3 casos; Prednisona con Cloroquina en 4 casos; Prednisona con ASA y Azathioprina en 2 casos; Prednisona y Azathioprina en 1 caso y Prednisona con Ciclofosfamida en dos casos.

Se estableció que existía compromiso renal ante el hallazgo de cualquiera de los siguientes elementos:

Proteinuria de 24 horas superior a 1 g. o/oo; Hematuria con recuento de Addis con un número de hematíes superiores a 5 células por campo; Cilindruria; Creatininemia 150 umol/l; confirmación de daño en estudio microscópico de biopsias renales.

Solamente en 15 pacientes se pudo realizar estudio histopatológico renal (48,3%), clasificándose las nefropatías según los criterios propuestos por Baldwin y col.<sup>6</sup>.

En el análisis de sobrevida de nuestros pacientes, se aplicó el método de Cutter y Ederer<sup>7</sup> tomando como fecha inicial el momento en que fue confirmado el diagnóstico de LED infantil.

## RESULTADOS

La edad del diagnóstico y el sexo de los 31 pacientes se detallan en la Figura 1 en donde 26 pacientes eran del sexo femenino (83,8%) y 5 de sexo masculino (16,2%). La edad de diagnóstico fluctuó entre los 4 y 15 años, destacándose una incidencia mayor entre los 10 y 15 años de vida (22 casos).

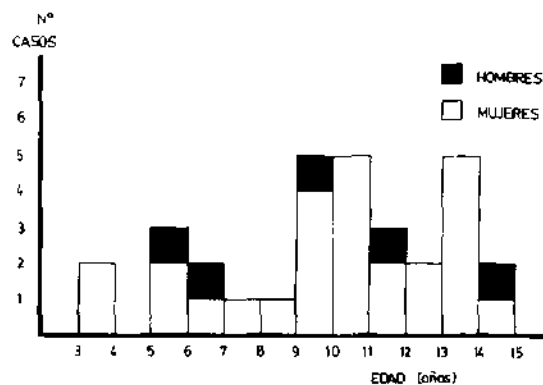


Figura 1. Edad de comienzo y sexo en 31 pacientes con LED Infantil.

Las principales características clínicas en las cuales se orientó el diagnóstico de enfermedad lúpica se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.  
Manifestaciones clínicas iniciales en 31 LED infantil

Manifestaciones	Nº Casos	%
Compromiso del estado general	25	80
Poliartralgias - Poliartrosis	25	80
Fiebre	21	67
Lesiones cutáneas	19	61
Visceromegalia - Poliadenopatía	12	39
Compromiso pleural	7	22
Compromiso renal	5	16
Fenómeno Raynaud	4	13
Compromiso neurológico	3	10
Anemia hemolítica	2	6
Púrpura Trombocitopénico	1	6

Como se puede apreciar, existe un claro predominio del compromiso del estado general, articular y cutáneo en la mayoría de nuestros pacientes. Hubo dos enfermos que ingresaron con el diagnóstico de Síndrome febril prolongado, cuya etiología fue aclarada después de 35 y 60 días respectivamente. En los otros, la fiebre constituyó una de las manifestaciones iniciales de la enfermedad.

El compromiso articular se caracterizó por artralgias de una o más articulaciones en 23 enfermos (74%) y solamente en dos se evidenciaron signos de artritis franca, en uno de rodilla y en otro de tobillo.

De 19 niños que mostraban eritema facial con distribución típica (mariposa lúpica), en dos enfermos, al cabo de seis meses de evolución, las lesiones cutáneas eran tan extensas que comprometían gran parte del tórax y el dorso, se acompañaban de zonas de vasculitis y disminuyeron al aumentar la dosis de tratamiento esteroideos.

El compromiso pulmonar con que comenzó la enfermedad en 7 niños, se caracterizó en todos por derrame pleural de mediana intensidad, seguido posteriormente por las manifestaciones articulares. Hay que hacer notar que en dos enfermos, junto con el compromiso pleural, se pudo observar en diferentes estudios radiológicos practicados, zonas de condensación pulmonar retrocardíaca izquierda, sugiriendo el diagnóstico de TBC pulmonar, que se desechó solamente por el fracaso terapéutico y la evolución clínica.

Los síntomas neurológicos ocurrieron en un niño como síndrome convulsivo que hizo pensar en epilepsia, descartada al aparecer otras manifes-

taciones sistémicas después de cuatro meses de observación; en otra enferma que inició sus molestias con Corea y compromiso articular, y en un paciente de 13 años que comenzó con mielitis transversa, retención urinaria y posteriormente compromiso hematológico severo y púrpura, cuya aparición orientó finalmente al diagnóstico correcto.

En cinco enfermos el LED comenzó dando síntomas de compromiso renal, como síndrome nefrótico (n = 4) y hematuria (n = 1). En tres de ellos hubieron simultáneamente signos de insuficiencia renal, gran compromiso del estado general y alteraciones de otros parénquimas.

La anemia hemolítica no fue frecuente; solamente dos enfermos la presentaron, uno sufrió durante dos años crisis intensa de hemólisis y sólo después de una esplenectomía, tuvo otros síntomas que permitieron el diagnóstico de LED.

Otro síntoma relativamente frecuente en nuestra serie fue la alopecia, evidente en 40% de los enfermos.

Entre las alteraciones hematológicas más frecuentes estuvieron la VHS elevada y la anemia. La anemia fue normocítica, normocrómica en 27 enfermos; microcítica, hipocrómica en dos y en otros 2 hemolítica autoinmune con reacción de Coombs positiva (Tabla 2).

Tabla 2.  
Laboratorio en LED infantil

Exámenes	Pacientes (%)
<b>Alteraciones Hematológicas:</b>	
VHS elevada	96.77
Anemia	64.51
Leucopenia	32.25
Trombocitopenia	9.67
<b>Alteraciones Inmunológicas:</b>	
Células LE (+)	90.32
AAN $\geq$ 1/200	80.00
Anti-DNA	66.00
Hipergamaglobulinemia	48.00
Complemento C <sub>3</sub> bajo	48.00
Factor reumatoideo	23.00
Déficit de IgA	3.00

La búsqueda de células de Lupus (LE) dio resultados positivos en 90% de los casos y de anticuerpos antinucleares (AAN) en el 80% de estos últimos, 30% con títulos de 1/200 y en el 70% restante iguales o superiores a 1/400. Los resultados de los anticuerpos anti-DNA (A.DNA) fueron positivos en 66% de los casos y se correlacionaron bien con los AAN salvo en un caso en que estos habían sido negativos. De los

31 enfermos, sólo uno tenía déficit selectivo de IgA sérica (< 10 mg%) y no mostró diferencias evolutivas con el resto de los pacientes que tenían concentraciones normales.

19 enfermos tenían, en el momento del diagnóstico de LED, sedimentos urinarios alterados (61.29%), caracterizados por proteinuria en 17, cilindruria en 14, hematuria en 10 y pruebas de función alteradas con depuración de creatinina < 90 ml/min/1.73<sup>2</sup> en 7 enfermos. En 15 pacientes con manifestaciones urinarias, se realizó biopsia renal, cuyos resultados y correlación con otros parámetros clínicos y de laboratorio se detallan en la Tabla 3. Como se puede observar, la lesión histo-patológica más frecuente, según la clasificación de Baldwin, fue la Glomerulonefritis Proliferativa focal (G.N.P.F.) en 8 enfermos (53%), Glomerulonefritis Proliferativa difusa (G.N.P.D.) en 6 (40%) y solamente 1 paciente con Glomerulonefritis Mesangial (7%).

No siempre se encontró buena correlación entre los hallazgos urinarios y la lesión histológica, pues hubo enfermos con intensas alteraciones urinarias cuya biopsia demostró G.N.P.F. (5 casos) y por otra parte, enfermos que presentaron pocos cambios en el examen de orina y el resultado histológico arrojó una G.N.P.D. (2 casos). En general, existía buena correlación entre niveles bajos de C<sub>3</sub> y compromiso renal, salvo en 4 enfermos, todos portadores de G.N. Focal.

El período de observación promedio en nuestros pacientes fue de 42.21 meses con un rango de 1 a 144 meses, si se toma como fecha inicial la del diagnóstico de LED.

La sobrevida global de estos niños fue de 68 y 40% a los 5 y 10 años de observación respectivamente (Fig. 2). Cuando se separaron los niños con compromiso renal inicial se vió que 12 pacientes que ingresaron sin lesión renal, tuvieron una sobrevida a los 5 y 10 años plazo de 90%. El período promedio de observación de ellos alcanzó a 42,41 meses en un rango que fluctuó entre 12 - 144 meses. Para el grupo con nefropatía (19 casos), la sobrevida a 5 y 10 años alcanzó solamente a 57 y 28% respectivamente. Este último grupo, tuvo un período promedio de observación semejante al anterior, de 42,68 meses con rango de 1 a 114 meses. La diferente sobrevida de ambos grupos es estadísticamente significativa (P < 0,05).

Con el fin de estudiar algunas de las posibles influencias sobre la elevada mortalidad de estos niños, se comparó el pronóstico con el tipo de tratamiento recibido, el que consistió tal como se citara anteriormente, en un grupo de 19 niños manejados exclusivamente con Prednisona y otros 12 pacientes que recibieron tratamiento combinado (Prednisona + Cloroquina = 4 casos;

**Tabla 3.**  
Compromiso Renal en LED Infantil. Correlación Anatómo - Clínica

Paciente	Forma Clínica	Sedimento Urinario				Biopsia Renal
		Proteínas	Cilindros	Hematies	C <sub>3</sub>	
1. S.T.R.	Articular	+++	(-)	+++	↓	G.N. Difusa
2. C.S.G.	Articular	+++	+++	+	↓	G.N. Mesangial
3. J.M.P.	Articular	+++	+++	(+)	↓	G.N. Focal
4. M.C.F.	Articu	(-)	(-)	(-)	N	G.N. Focal
5. P.M.T.	Articular	(+)	(-)	(-)	↓	G.N. Difusa
6. M.A.G.	Articular	+++	+++	+++	N	G.N. Difusa
7. S.G.C.	Articular	+	++	++	↓	G.N. Difusa
8. R.R.C.	S. Nefrótico	++++	(-)	(-)	↓	G.N. Focal
9. M.O.S.	Corea	+	+	+	↓	G.N. Focal
10. R.R.H.	S. Nefrótico	++++	+	++	N	G.N. Focal
11. I.M.C.	Articular	+	(-)	(-)	N	G.N. Focal
12. I.M.H.	S. Nefrótico	++++	++	+++	N.R.	G.N. Difusa
13. R.M.R.	A. Hemolítica	+++	++	(-)	N	G.N. Focal
14. M.M.A.	Articular	++	+++	(-)	↓	G.N. Difusa
15. M.B.S.	P. Trombocitopénico	++	+	+++	↓	G.N. Focal

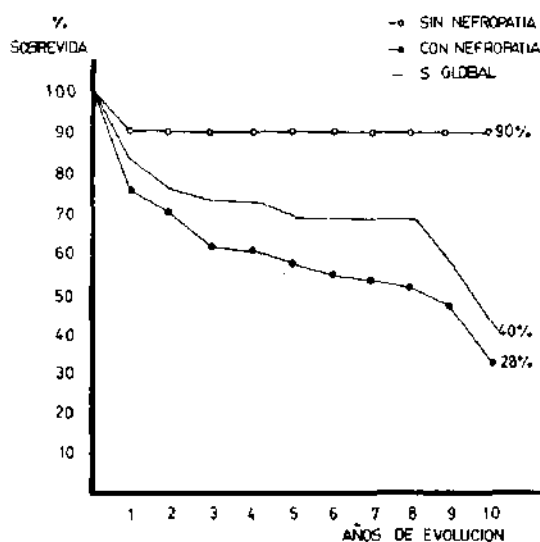


Figura 2. Sobrevida de 31 pacientes con LED Infantil.

Prednisona + Ciclofosfamida = 2 casos; Prednisona + Azathioprina = 3 casos; Prednisona + ASA = 3 casos). Los resultados de ambos tipos de terapia se observan en la Fig. 3 donde se puede apreciar que los 19 pacientes que sólo recibieron Prednisona tuvieron una sobrevida a 5 y 10 años de 48 y 19% respectivamente. Por su parte, en los 12 niños que recibieron terapia combinada, la sobrevida alcanzó a 91% a 5 y 10 años de

observación. El análisis estadístico de la frecuencia de lesión renal entre ambos grupos, no demostró diferencias importantes ( $p = > 0,05$ ).

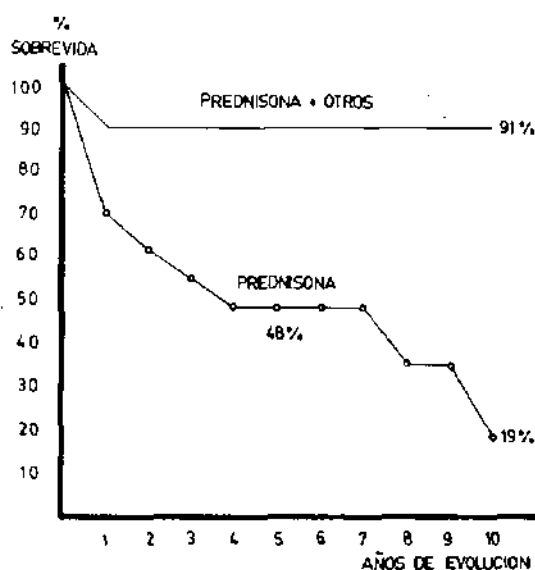


Figura 3. Sobrevida según tipo de tratamiento en LED Infantil.

Por otra parte, a los 5 años los 7 enfermos con nefropatía lúpica que recibieron tratamiento combinado estaban vivos, en cambio 5 de 12 tratados exclusivamente con prednisona habían

fallecido. No hubo preponderancia de ningún tipo histológico en ambos grupos, distribuyéndose en forma equivalente.

De los 31 enfermos analizados, 12 fallecieron durante este período (38,7%), con un promedio de sobrevida de 32, 58 meses y un rango de 1 a 168 meses. La mitad de las muertes ocurrió antes de los dos años de tratamiento y las restantes, entre 2 y 9 años. De los pacientes fallecidos 91% recibió tratamiento exclusivo con Prednisona y solamente el 8,3% recibió tratamiento combinado.

Las causas de la muerte más frecuentes en estos niños fueron insuficiencia renal en 6 pacientes e infecciones bacterianas en 3. En los 3 restantes no fue posible conocerla con precisión.

## DISCUSION

El análisis de las manifestaciones clínicas iniciales en nuestros enfermos, no mostró diferencias con las que clásicamente se describen para los pacientes adultos con LED, predominando el compromiso articular y cutáneo en más del 60% de estos niños. Habría que hacer notar que el LED infantil, suele confundirse con otras afecciones. Las confusiones más frecuentes ocurrieron en casos que comenzaron con manifestaciones neurológicas, hematológicas o ambas, en ellos el diagnóstico se estableció definitivamente sólo después de algún tiempo de observación. La aparición de otros fenómenos autoinmunes puede orientar hacia la verdadera causa de los síntomas.

Entre los estudios de laboratorio realizados en estos pacientes, la presencia de AAN y ADNA en el 80 y 66% respectivamente, confirma el valor de ambos procedimientos en el diagnóstico y evaluación de la enfermedad tal como se ha descrito en varias publicaciones nacionales y extranjeras<sup>6-9</sup>. La combinación de ambas técnicas, ha permitido aumentar su especificidad, pues la frecuencia con que se detectan los anticuerpos anti-DNA en otras mesenquimopatías es muy baja. Esto constituye un notable adelanto para la pediatría pues en muchos casos de LE, las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la Artritis Reumatoidea Juvenil. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que en la Enfermedad mixta del tejido conectivo 17% de los pacientes tienen títulos positivos a ADNA<sup>9</sup>.

La presencia de anticuerpos ADNA en 3 niños sin compromiso renal aparente, viene a destacar que la positividad de este examen no siempre guarda relación con la evidencia de daño o actividad lúpica renal.

El hallazgo de compromiso renal en 62% de

los pacientes en esta enfermedad, es concordante con lo descrito por otros autores<sup>10</sup> y apoya el concepto de que en el adulto y en el niño, el riñón es frecuentemente comprometido por el depósito de complejos inmunes. Ha sido interesante comprobar que existe escasa correlación entre los resultados de los exámenes urinarios y la histopatología renal. En general, se podría afirmar que la G.N. Difusa y Membranosa son las que producen mayores alteraciones en el sedimento urinario con proteinurias masivas, hematuria o ambas. En cambio en la G.N. Focal es posible observar proteinurias de menor magnitud. Hay que hacer notar que algunas G.N. Focales diagnosticadas con microscopía corriente, corresponden más bien a G.N. Membranosas en el microscopio electrónico. Esto podría explicar la proteinuria importante encontrada en un paciente (RRD) con G.N. Focal en quien se realizó solamente microscopía óptica.

Las cifras de sobrevida favorecen notablemente a los pacientes sin daño renal confirmando que el compromiso renal constituye un elemento pronóstico muy importante en esta enfermedad<sup>10</sup>.

La sobrevida global de esta serie es inferior a la de otras publicaciones recientes, donde se aprecian cifras superiores a 80% en 5 y 10 años de observación: Abeles y col.<sup>2</sup> dan cifras de 93% a cinco años; Caeiro y col.<sup>11</sup> de 82%; Fish observó una sobrevida global a 10 años de 86% (Tabla 4). En el análisis de estos trabajos, destaca que siempre se usó Prednisona con drogas inmunosupresoras cuando había evidencia de daño renal o dosis convencionales de corticosteroides no lograban controlar la enfermedad.

En nuestra serie los enfermos tratados solamente con Prednisona tuvieron un pronóstico muy malo en comparación con los tratados con esquemas mixtos, más agresivos. La diferencia es estadísticamente significativa y no podría explicarse por una mayor cantidad de pacientes con nefropatía, en el grupo tratado con Prednisona (12/19 vs 7/12 en el grupo manejado con esquemas combinados), porque el análisis estadístico no permite detectar diferencias significativas en la frecuencia de nefropatía entre ambos grupos. La sobrevida de los niños portadores de compromiso renal sugiere que el tratamiento indicado tuvo gran influencia sobre la evolución posterior. Fue así como en los 12 casos tratados con Prednisona exclusivamente, la sobrevida a 5 años plazo, no superó al 42% mientras que en el grupo tratado con esquemas mixtos, todos los pacientes estaban vivos al término de dicho período de observación.

Creemos que la mayor mortalidad de nuestra serie respecto a otras publicaciones podría expli-

**Tabla 4.**  
Sobrevida del LED Infantil en la Literatura Extranjera

Autores	Año Publi- cación	Tratamiento	Sobrevida a 5 Años			Sobrevida a 10 Años		
			Global	S/Nef.	C/Nef.	Global	S/Nef.	C/Nef.
Meislin y Col.	1968	Esteroides	---	72%	42.0%	---	---	---
Mota y Col.	1975		---	---	50.0%	---	---	---
Garín y Col.	1976	Pred. + Inmunosupres.	---	---	60.9% (+)	---	---	---
Fish y Col.	1977	Pred. + Azathioprina	---	---	---	86%	72%	73%
Abeles y Col.	1980	Pred. + Cloroquina	93%	100%	89.0%	---	---	---
Caeiro y Col.	1981	Pred. + Azathioprina	82%	100%	59.0%	76%	100%	47%
González y Col.	1982	Prednisona	68%	90%	57.0%	40%	90%	28%

(+) Pacientes con G.N.P. Difusa.

carse como consecuencia de los siguientes hechos:

Cuatro enfermos llegaron en una etapa terminal y fueron tratados solamente con corticoides; no se utilizaron inmunosupresores en un buen número de enfermos con nefropatía lúpica; no todos los pacientes fueron manejados con la ayuda de las técnicas inmunológicas más recientes de evaluación de esta enfermedad como AAN, ADNA, C<sub>3</sub>, y otras.

Estas observaciones sugieren la necesidad de usar esquemas de tratamiento más agresivos, que si bien para algunos autores son aún discutibles, parecen producir resultados más favorables que aquellos que utilizan exclusivamente esteroides. Por otra parte, parece muy probable que con la incorporación de nuevas técnicas de análisis inmunológico se podrán observar resultados más satisfactorios en el futuro, como consecuencia de un manejo más preciso de cada situación.

### RESUMEN

Se efectuó un análisis clínico y evolutivo de 31 pacientes portadores de Lupus Eritematoso Diseminado (LED) de manera retrospectiva. Todos los sujetos eran a menores de 16 años de edad y reunían como mínimo 4 de los requisitos exigidos por la Academia Reumatológica Americana (ARA) para el diagnóstico de la enfermedad.

De los 31 pacientes, 26 pertenecieron al sexo femenino y 5 al masculino. Las principales manifestaciones clínicas y de laboratorio fueron semejantes a las descritas para el LED de tipo adulto, predominando las lesiones articulares y cutáneas. Se subraya la contribución de las nuevas técnicas inmunológicas en el diagnóstico y evolución de la enfermedad, especialmente de los AAN y AADN.

La sobrevida global en nuestros enfermos alcanzó a 68 y 40% en 5 y 10 años respectivamente, disminuyendo a 57 y 28% en los que sufrían nefropatía lúpica. Los enfermos sin lesión renal, tuvieron 90% de sobrevida durante el periodo de observación de 10 años.

Se analiza el impacto de los distintos tratamientos en la enfermedad y sugiere que el uso de combinaciones de esteroides suprarrenales con inmunosupresores, pudiera reducir la elevada mortalidad observada en estos pacientes.

### REFERENCIAS

- 1 Meislin, A.G.; Rothfield, N.: Systemic lupus erythematosus in childhood. Analysis of 42 cases, with comparative data on 200 adult cases followed concurrently. *Pediatrics* 42: 37, 1968.
- 2 Abeles, M.; Urman, J.; Weistein, A.; Lowenstein, M.; Rothfield, N.: Systemic Lupus Erythematosus in the younger patients: Survival studies. *J. Rheumatol.* 7: 512, 1980.
- 3 Urman, J.; Rothfield, N.: Corticosteroid treatment in Systemic Lupus Erythematosus. *Survival Studies. J.A.M.A.* 238: 2.272, 1977.
- 4 Fish, A.; Blau, E.; Westberg, N.; Burke, B.; Vernier, R.; Michael, A.: Systemic Lupus Erythematosus within the first two decades of life. *The J. Med.* 62: 99, 1977.
- 5 Cohen, A.S.; Reynolds, W.E.; Franklin, E.C. et al.: Preliminary criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.* 21: 643, 1971.
- 6 Baldwin, D.S.; Lowenstein, J.; Rothfield, N.F. et al.: The clinical course of the proliferative and membranous forms of lupus nephritis. *Ann. Intern. Med.* 73: 929, 1970.
- 7 Cutler, S.J.; Ederer, F.: Maximum utilization of the life table in analysing survival. *J. Chronic. Dis.* 8: 699, 1958.
- 8 Guzmán, L.; González, C.; Arriagada, M.: Anticuerpos antinucleares y anti-DNA nativo en mesenquimopatías. *Rev. Med. Chile* 110: 24, 1982.

- <sup>9</sup> *Lehman, T.; Stigsen, B.; Bernstein, B.*: The role of antibodies directed against double-stranded DNA in the manifestations of systemic lupus erythematosus in childhood. *J. Pediatr.* 96: 657, 1980.
- <sup>10</sup> *Garin, E.; Donnelly, W.; Fennell, R.; Richard, G.*: Nephritis in systemic lupus erythematosus in children. *J. Pediatr.* 89: 366, 1976.
- <sup>11</sup> *Caerio, F.; Michielson, R.; Bernstein G.; Hughes, V.; Ansell, B.*: Systemic lupus erythematosus in childhood. *Ann. Rheum. Dis.* 40: 325, 1981.
- <sup>12</sup> *Sigsen, B.; Bernstein, B.; Koster, K.K.; Hanson, V.*: Systemic lupus erythematosus in childhood: Correlations between changes in disease activity and serum complement levels. *J. Pediatr.* 89: 358, 1976.
- <sup>13</sup> *Miniter, M.; Stollar, D.; Agnello, V.*: Reassessment of the clinical significance of native DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 15: 174, 1972.
- <sup>14</sup> *Mota, F.; Velázquez, L.; Zuñiga, V.; Gordillo, S.*: Evolución de la nefropatía lúpica en niños. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 32: 787, 1975.