

Lupus en Latinoamérica y el papel de los latinoamericanos

Antonio Iglesias Gamarra¹, Antonio Iglesias Rodríguez²,
Melissa Iglesias Rodríguez³, José Félix Restrepo Suárez⁴

Resumen

En este artículo queremos resaltar el papel y la contribución de los investigadores latinoamericanos en el estudio del lupus eritematoso sistémico (LES).

Probablemente el primer caso de lupus en el mundo se dio en Latinoamérica y lo constituye una momia Peruana, de la cultura Huari, cuya muerte ocurrió aproximadamente hacia 890 años AD, que fue estudiada exhaustivamente en forma macro y con microscopía de luz y electrónica, al igual que con radiología. Desde finales del siglo XIX hasta nuestros días, han sido innumerables los aportes de los latinoamericanos en el desarrollo del conocimiento del LES. En esta revisión se muestran de manera general, los primeros estudios realizados acerca de esta enfermedad en Latinoamérica, y de manera particular, los aportes más significativos en el conocimiento del LES realizados por países como Chile, Perú, Guatemala, Colombia, Argentina, Ecuador, México, Venezuela, Brasil y el grupo Gladel (Grupo latinoamericano de estudio del LES).

La información generada en este artículo proviene del aporte bibliográfico de cada uno de los países mencionados.

Summary

In this paper we would like to highlight the role and contribution of latinamerican searchers in the study of systemic lupus erythematosus. Probably the first case of SLE in the world was seen in a mummy from the Huari culture in Perú, who died at about 890 AD, and was extensively studied by macro and light and electronic microscopy, as well as by radiology. Since the end of the XIX century to date, there has been a lot of contribution of latinamerican in the development of SLE knowledge. In this revision it is show in a general manner the first studies made about SLE in latin american and in a particular manner, the most important contribution in the SLE knowledge made by countries such us Chile, Perú, Guatemala, Colombia, Argentina, Ecuador, México, Brasil and Gladel's group (latinamerican group for the study of SLE). The information in this paper was provided by each one of the countries mentioned.

La Mente y el Subdesarrollo

El subdesarrollo se encuentra en la mente de los pueblos, por ello el papel de los educadores, gobernantes y escritores es lograr que se descargue este lastre mental del subdesarrollo y para ello debemos cambiar nuestra manera de pensar y difundir nuestro desarrollo, nuestro conocimiento, para el cambio de las viejas y nuevas generaciones, organizando entre todos el desarrollo de nuestro pueblo a través del conocimiento, la ciencia y la educación. No queremos mas lastre mentales, sino ciencia y educación.

Antonio Iglesias Gamarra

¹ Profesor titular de Medicina Interna y Reumatología Universidad Nacional de Colombia.

² Fellowship en Neuro-Inmunología. Wrigham and women Hospital-Boston (USA).

³ Inmunóloga Clínica. Universidad de Chile.

⁴ Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

"No existen más que dos reglas para escribir: tener algo que decir y decirlo bien".

Oscar Wilde

"Azar es una palabra vacía de sentido: nada puede existir sin causa".

Voltaire

WH Gedding¹ en 1869 describió por primera vez el lupus en Norteamérica en la revista *American Journal Medicine of Science*, (figura 1) pero se trató de la descripción de las lesiones cu-

táneas del caso No. 1 de Moritz Kaposi² publicado en 1872.

Hemos querido resaltar como se conoció el lupus en nuestro continente americano, pero haciendo hincapié en Latinoamérica. Un grupo de investigadores de la Universidad de Virginia y Alejandro Pezzia³ del Museo Regional de ICA (Perú) (figura 2) estudiaron 23 momias de la cultura Huari del Perú; una de las momias era una niña de aproximadamente 14 años, con una talla aproximada de 130 cm. Los autores en esta momia realizaron los siguientes hallazgos: Alopecia, cilindros, hematuria, pleuritis, pericarditis y al parecer una proteinuria

Figura 1. Facsímil de parte del trabajo de Gedding donde describe por primera vez el lupus en América.

ART. VI.—On Lupus Erythematosus.¹ By W. H. GEDDINGS, M. D., of Aiken, South Carolina. (Communicated by E. GEDDINGS, M. D., Professor of the Institutes and Practice of Medicine in the Medical College of the State of South Carolina.)

Figura 2. Facsímil del artículo publicado en Bull NY Acad Med, donde se describe probablemente el primer caso de lupus en el mundo.

GENERALIZED CONNECTIVE TISSUE DISEASE IN A MUMMY FROM THE HUARI CULTURE (PERU)

MARVIN J. ALLISON, PH.D., ENRIQUE GERSZTEN, M.D.,
A. JULIO MARTINEZ, M.D., AND DAVID M. KLURFELD, M.S.

Department of Pathology
Medical College of Virginia

Health Sciences Division
Virginia Commonwealth University
Richmond, Va.

ALEJANDRO PEZZIA, PH.D.

Regional Museum of Ica
Ica, Peru

profusa por inferencia, al demostrar glóbulos rojos en los túbulos y pelvis renal. La biopsia renal confirmó la presencia de material fibrinoide en los vasos, que podría ser compatible con una glomerulonefritis. La piel era gruesa. Los estudios de microscopía electrónica revelaron la presencia de cuerpos de inclusión a nivel de los riñones. Este caso, de acuerdo a Allison y cols³ se trataba de una paciente con una enfermedad del colágeno, y probablemente sería el primer caso de lupus en el mundo. Esta momia, enterrada de civilizaciones pasadas, es un pasado enterrado, pero no olvidado que queremos resaltar, ya que el proceso de momificación es tan antiguo como el tiempo mismo y ha sido practicado por culturas tan diversas del antiguo Egipto y la América Precolombina. Este proceso de momificación, la mayoría de las veces se ha relacionado con el antiguo Egipto, pero queremos resaltar que el proceso de momificación más antiguo del mundo, fue creado por una oscura civilización llamada Chinchorro que proviene de Chile, es posible que esta cultura también se hubiera establecido en el sur del Perú, dando origen a lo que se conoce como las momias de las montañas INCAS. Estos habitantes de Chinchorro y de las montañas Incas, momificaban a sus muertos hace 6000 a 5000 años antes de que Tutankamón hubiese nacido. Durante 3000 años los chinchorros practicaron la momificación; es posible que el aire frío y fresco de los Andes congelara los cuerpos de niños y adultos sacrificados a los dioses. Este hallazgo de esta momia peruana constituye un aporte importante al conocimiento, por ello el interés de resaltar la labor de Latinoamérica y de los latinoamericanos para el conocimiento y desarrollo del conocimiento del lupus, y que no quede "momificado" a través del tiempo. Hacia 1892 el lupus se empezó a difundir en el continente europeo en el congreso mundial de medicina, celebrado en Londres. Para esa época, muchos médicos latinoamericanos se educaban en París, Austria, Alemania, Breslau e Inglaterra. Moritz Kaposi³ en ese congreso explicó el concepto de lupus discoide y lupus disseminatus. Antes de este acontecimiento médico mundial, el Dr. Manuel C. Aguilar⁴ publicó su tesis sobre la naturaleza y tratamiento del lupus no diatéxico que data del año de 1885, de acuerdo a la revisión de la tesis que logró publicar Píndaro Martínez⁵ editor – fundador de la revista mexicana de reumatología,

quien analizó y comentó la tesis. En esta tesis se refiere más bien a una forma cutánea limitada de lupus vulgar, pero es interesante por las consideraciones sobre su relación con otras formas de la enfermedad, como lo expresa Píndaro Martínez⁵. El doctor Aguilar⁴ realizó una revisión histórica, de acuerdo a la concepción que se tenía del lupus como lo describía la Escuela Francesa de Cazenave y el lupus de Willan de la Escuela Inglesa. En esa revisión se clasificó el lupus cutáneo en excedens y non excedens, con o sin tubérculos, en lupus tumidus y exuberante. Se analizó la concepción de Bazin⁴ del lupus, como una de las formas de la escrófula fija primitiva. Llama la atención la rigurosidad histórica con que Aguilar⁴ analiza la enferma número cinco del Hospital de San Andrés, servicio del doctor Cordero, que al parecer se trata de uno de los primeros casos de lupus sistémico. Nos llama la atención la disquisición que hacen Aguilar y Cordero en contra de la teoría hereditaria del lupus, propuesta por Veiel, pero lo más interesante que se menciona en el artículo es que Hebra describe el lupus neonatal en dos niños y Dayen de acuerdo a Aguilar en contraposición de Hebra, ha observado niños sanos en madres lúpicas⁴. Por primera vez en un artículo de la época se menciona la frecuencia del lupus en un hospital general, el de Viena entre 1866 a 1870 que fue de 1.66% y se informa que el lupus es más frecuente en las mujeres que en los hombres⁴. En la década de 1880, V Cornil y H Leloir se dedicaron con tesón a investigar la naturaleza tuberculosa del lupus, al igual que Koch, Baumgarten, Babes y Weiegen quienes insistieron en el origen tuberculoso del lupus. Aguilar analiza todos estos trabajos para explicar el origen tuberculoso del lupus. Revisa el tratamiento para el lupus, desde las pastas arsenicales en los tiempos de Hipócrates, pasando por el aceite de hígado de bacalao, el fierro y sus compuestos, el yodo, yoduro de fierro, de potasio, el cloruro de calcio, aceite animal de Dippel, el deutoyoduro de mercurio, el protoyoduro, los amargos, el antimonio, el cloruro de Bario, el fierro y el arsénico combinados, el coc de Zittman. Cita lo que escriben Hebra y Kaposi sobre el tratamiento del lupus: "Con ayuda de estos medicamentos y medios análogos, tales como los amargos, una nutrición fortificante, el vino, la cerveza, buenas reglas dietéticas e higiénicas, tratamos bajo el punto de vista de la terapéutica gene-

ral, de rehacer el organismo de los enfermos atacados de lupus, pero sin esperar por estos medios que ellos se mejoren o curen del lupus, o que prevengan las reincidencias”.

Aguilar⁴ termina su tesis elogiando a su maestro Miguel Cordero quien mezcla ácido fénico, agua y alcohol, y la utiliza en dos pacientes. Por primera vez en Latinoamérica se establece un “tratamiento para una enfermedad reumática”. Termina la tesis el doctor Aguilar con una frase de Hipócrates: “Naturam Morborum, Curationes Ostendunt” (México, enero de 1885, Manuel C. Aguilar)⁴.

De acuerdo a nuestras pesquisas históricas, creemos que en esta tesis se describen dos casos de lupus, el caso No. 5 del Hospital de San Andrés se trata de un lupus sistémico y el caso 1 un caso de lupus discoide versus lupus vulgar.

Para la misma época existe un comentario en la *Revista Médica de Chile* publicado en 1880 por Ventura Carvallo Elizalde⁶ acerca de un trabajo presentado por M Vidal en la Academia de Medicina de París, sobre el tratamiento del lupus por escarificaciones lineales. En ese momento se pensaba que el lupus era una neoplasia y el doctor Ventura Carvallo, le practicó el mismo método a un paciente con lupus discoide o vulgar, pero además le practicó escisión y cauterización con cloruro de Zinc; en nuestro criterio, este caso no era un lupus o posiblemente se trataba de un lupus vulgar, pero en esta revista médica de Chile se menciona por primera vez la palabra lupus. Esta revista se fundó en julio de 1872 por los doctores Germán Schneider, Rodolfo A. Philippe, Alfonso Thevenat, Adolfo Murillo y Pablo Zorrilla. Fue una de las primeras revistas fundadas en Latinoamérica y en el mundo que aún continua sus publicaciones regulares como un ejemplo de persistencia y disciplina para orgullo de los chilenos y de Latinoamérica. En esta revista desde 1950, se empezaron a publicar los primeros artículos sobre el conocimiento que se tenía en esa época sobre lupus por los investigadores chilenos. Existen otras publicaciones a finales del siglo XIX en la revista médica de Chile por Lucas Sierra Mendoza⁷ en 1890, Ricardo Dávila Boza⁸⁻⁹ en 1892 y 1893; casi todo lo publicado se relacionaba con el tratamiento del lupus, pero relacionado con el lupus vulgar.

Es posible que exista alguna publicación perdida e ignorada para la historiografía del lupus, pero el primer artículo sobre lupus, lo realizaron C. Seminario y J. Pessano¹⁰ sobre cuatro casos clínicos de lupus agudo publicados en la revista *Seminarios Médicos de Buenos Aires* en 1930. Qué orgullo experimenté al ver citado este artículo por los profesores Johnson y Richarson en 1968¹¹ y en otras publicaciones anglosajonas y no encontrarlo en ninguna revista latinoamericana.

En Latinoamérica de acuerdo a las publicaciones que se tienen se empezó a describir el lupus hacia 1940; específicamente fueron los profesores José Emilio Burucua quien inició su carrera de medicina en el hospital de Clínicas de Buenos Aires, y el profesor Rodolfo Dassen, gran maestro en la medicina quienes en mi concepto fueron los primeros en conocer y empezar a difundir el lupus en 1941¹².

Figura 3. Dr. Rodolfo Armas Cruz. Fue el primer latinoamericano en presentar una casuística de lupus, publicada en el *American Journal of Medicine* en 1958.



En mayo de 1944, el doctor Rodolfo Armas Cruz, (figura 3) quien durante un viaje de estudio a los Estados Unidos se impresionó por la existencia de la mayoría de los hospitales universitarios de las "Arthritis Clinics" y la atención que en ellas recibían los reumáticos crónicos. Fundó la Clínica de Reumatología en su sección y cátedra de medicina del Hospital del Salvador¹³, la primera en existir en Chile y en Latinoamérica y a cargo de ella designó al doctor Juan Meredith Hardy. Debido al incremento del número de consultas por problemas reumáticos, de 682 en 1946 al doble en el año 1947 y en el mismo Hospital del Salvador, se creó la segunda clínica de reumatología a cargo del profesor Alessandri. En estas clínicas de reumatología del Hospital del Salvador se empieza a describir la casuística más grande en ese momento de pacientes con lupus en Suramérica¹³.

Posteriormente el profesor Rodolfo Armas-Cruz y Joaquín Harnecker¹⁴ del Hospital del Salvador de Santiago de Chile presentaron a la Sociedad Médica de Santiago los dos primeros casos de lupus eritematoso diseminado agudo, el 28 de julio de 1944 y señalan en esa fecha los hechos clínicos y anatómicos más importantes de la enfermedad. Desde esta época, el interés por la búsqueda de esta afección se intensifica en Chile. En mayo de 1948 R Ortuzar¹⁵ presenta a la misma sociedad otro caso. En noviembre de 1948, el doctor Pedro Chaná¹⁶ señala en la Sociedad de Dermatología, tres casos de lupus subagudo, y el autor plantea la posibilidad que los preparados sulfamidados activaron la enfermedad en casos de lupus latente. Estos autores mencionados, tienen la particularidad de empezar a recopilar los casos en la sección A de medicina del Hospital del Salvador y en el servicio de piel del hospital San Luis. Posteriormente el profesor Armas Cruz con el doctor Joaquín Harnecker¹⁴ presentan en sesiones del 23 y 30 de septiembre y el 14 de octubre de 1949 la recopilación desde 1944 hasta 1949 de los primeros 15 casos de lupus eritematoso, durante cinco años, que lograron reunir en la sección B de medicina del Hospital del Salvador, cuya frecuencia en este centro hospitalario fue de 0.1590 y que se publicó en la *Revista Médica de Chile* en 1950. En esta publicación, los autores, en 35 páginas, analizan el comportamiento clínico del lupus en todas sus manifestaciones y los aspectos etiológicos y de trata-

miento. Por su experiencia, llama la atención la definición que hacen del lupus. "El lupus eritematoso generalizado, es una enfermedad general, febril, de fisonomía toxi - infecciosa que presenta frecuentemente una erupción cutánea especial, manifestaciones articulares y un compromiso más o menos intenso y variado de diversos aparatos, tejidos y sistemas de evolución variable y terminación habitualmente fatal". No utiliza la palabra sistémico, sino generalizado y la definición era un reflejo de lo que era el lupus en la década de 1950¹⁷. Los autores realizan una extensa investigación bibliográfica en los aspectos clínicos, etiológicos y en el tratamiento. En efecto, los autores analizan además que en el lupus, se han ensayado toda clase de terapéuticas, como los arsenicales, bismuto, aceite de chaulmoogra, Bayer 205, extracto hepático, sin obtener resultados. Manifiestan que se utilizó la nicotinamida, por efecto vasodilatador y la quinina por su efecto antitérmico; imitan a los ingleses ya que utilizan la sulfamidoterapia y la penicilina, pensando en el origen estreptocócico del lupus¹⁷⁻¹⁸. El esquema terapéutico que utilizaron Armas Cruz y Harnecker fue el sulfuro de oro coloidal (Aurosulfide) el primer compuesto de sales de oro que llegó a Suramérica y utilizó el esquema de Schmidt, 300 mg de ácido nicotínico, 30 mg de vitamina K, evitar el sol y un soporte nutricional. Este fue el segundo esquema terapéutico utilizado en Suramérica para el tratamiento del lupus^{14,17-18}, después del de Aguilar⁴.

Uno de los tratamientos que los autores analizan en este artículo, es la inhibición de la función ovárica en forma de castración radiológica u hormonal. Como la historiografía de este tratamiento no es conocida, quiero brevemente anotar que en 1939, Contratto y Levine¹⁹ concibieron la idea de destruir la función ovárica mediante la radioterapia, como una manera de influenciar el curso de la enfermedad. En 1944 Rose y Pillsbury²⁰ se habían quedado impresionados por la gran frecuencia con que el compromiso sistémico del lupus ocurría en mujeres durante la fase sexual activa de la vida. Curtiss²¹, en la discusión del trabajo de Shaffer usa el radium para esterilizar a dos enfermas de lupus. Lamb y col²² dicen que 10 de sus 13 casos presentaban trastornos ováricos variados; seleccionan cinco pacientes y las tratan con testosterona con notable mejoría de su estado general; los autores concluyen que la me-

nopausia natural o artificial podría influir en la evolución del cuadro clínico, para que éste fuese menos tormentoso.

Armas Cruz y col^{17,23} fueron los primeros en Latinoamérica en utilizar el compuesto E. Armas asistió al 7º Congreso Internacional de Reumatología en Nueva York y escuchó la presentación del compuesto E por Philip Hench. Concluyen estos autores lo siguiente: "Sin que podamos aventurar que el compuesto E constituye el elemento terapéutico definitivo, estimamos que no se podrá avanzar más mientras no se logre su preparación sintética que lo abarate y permita obtenerlo en mayor cantidad y reunir así una casuística de importancia". De esta forma la cortisona se empezó a utilizar para los pacientes lúpicos y el profesor Armas Cruz fue uno de los primeros latinoamericanos que tuvieron experiencia con este compuesto.

Los primeros en utilizar la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y la cortisona en tres casos con lupus fueron los profesores chilenos Juan Zañartu Orrego y Ernesto Medina Lois²⁴ y la primera serie de casos tratados con cortisona (15 pacientes) fue de Rodolfo Armas Cruz, Joaquín Harnecker y Esteban Parrochia Beguin¹⁷ en 1952. Un año más tarde habían tratado a 25 pacientes; casi simultáneamente con la experiencia de Soffer y col²⁵⁻²⁶, Dubois y col²⁷ y Brunsting y col²⁸. El mismo año Juan Zañartu Orrego y Manuel Losada²⁹, además de tratar al lupus, utilizaron la cortisona para el tratamiento de la artritis reumatoidea, la esclerodermia y la dermatomiositis. Llama la atención que en 1954 los profesores Armas Cruz y Joaquín Harnecker³⁰ publicaban su serie de 50 pacientes con lupus y en otro artículo, casos clínicos de enfermedad de Libman – Sacks, confusión que se presentó en muchos países hasta finales de la década de 1950, igual confusión ocurrió con el síndrome de Senear – Usher o pénfigo eritematosos por los profesores Hevia y Robles³¹.

Chile fue el segundo país del mundo en donde se utilizó la mostaza nitrogenada para el tratamiento del lupus en dos pacientes por los profesores Mario Plaza de los Reyes Tapia, Juan Monsalve y Americo Antillo en 1952³². Dos años después Mazzini, Mom y García³³, dermatólogos argentinos, la utilizaron en dermatología y publicaron sus resultados en la *Prensa Médica Argentina*; quiero resaltar que la mostaza

nitrogenada fue utilizada antes que los chilenos y Dubois por la escuela de Jiménez – Díaz y col³⁴⁻³⁵ para el tratamiento de las enfermedades hematólogicas y la artritis reumatoidea; pero los chilenos inicialmente y luego los argentinos fueron los que impulsaron su uso en Latinoamérica para el tratamiento de las enfermedades reumáticas y en 1954 Rohn y Bond la utilizaron en cinco pacientes con lupus y en 1954 Dubois³⁶ también la utilizó para el tratamiento del lupus; por ello, quiero resaltar que fue España inicialmente, luego los chilenos y argentinos que la utilizaron para el tratamiento de lupus.

En los inicios de la década de 1950, prácticamente se empezó a conocer el concepto del lupus, en la mayoría de los países latinoamericanos, y por orden cronológico se realizan las siguientes publicaciones: E.L. Gómez³⁷ en 1952 de Brasil describió seis pacientes con lupus y las manifestaciones viscerales de la enfermedad en la revista *Archivos Brasileños de Medicina*; Mazzei y Dameno³⁸ en 1952 describieron un caso de lupus, que ellos denominaron el eritematodes maligno en la revista *Prensa Médica de Argentina* y en 1953 Benaim Pinto³⁹ en Venezuela describió la asociación de lupus sistémico con tuberculosis ganglionar y probable enfermedad de Addison, siguiendo con la tradición alemana del origen tuberculoso del lupus. En esta parte de la historiografía del lupus mencionaremos sólo los artículos que se publicaron hasta 1960, los aportes importantes de cada país, de acuerdo a las publicaciones y a los pocos informes que nos lograron remitir algunos reumatólogos latinoamericanos, debido a las limitaciones en conseguir revistas latinoamericanas. Este artículo lo que desea es mostrar nuestros aportes para el conocimiento del lupus en nuestros países y los aportes de los latinoamericanos para el conocimiento de esta enfermedad.

En 1954 Baptista y Belliboni⁴⁰ informan acerca de las manifestaciones dermatológicas del lupus en los *Archivos Argentinos de Dermatología*; Dameno⁴¹⁻⁴² escribe dos artículos: el eritematodes maligno en 1954 en el Ateneo y en 1958 en la *Prensa Médica Argentina*; esa concepción de que el lupus era una enfermedad maligna se empezó a difundir por el cuerpo médico y no por los pacientes, precisamente porque se ignoraban muchos de los aspectos clínicos y de tratamiento del lupus;

Sánchez Caballero⁴³ informa en un artículo sobre la evolución de las manifestaciones dermatológicas a las sistémicas. En 1955 Colombo, Cotone y Sánchez⁴⁴ analizan por primera vez en Latinoamérica la importancia de las manifestaciones articulares en el lupus; Egon Lichtenberg, alumno de Paúl Klemperer, realiza la primera autopsia de una paciente de 30 años, natural de Machetá, el día 20 de junio de 1955 en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá⁴⁵.

En el año de 1956 se publica sólo un artículo sobre lupus por Ambrosetti y Corti⁴⁶ en la revista *Día Médico* y se analizan los aspectos dermatológicos de las colagenosis. En 1957, León, Lamberti y Figuera⁴⁷ describen las manifestaciones del lupus sistémico en la revista *Acta Médica Venezolana*. En 1958 se describe el primer artículo sobre manifestaciones oftalmológicas del lupus por Mosquera⁴⁸ en la revista *Seminarios Médicos* de Buenos Aires. En 1958 Artorga⁴⁹ describe un caso de lupus con hemiplejía en la *Revista Médica de Chile*. En 1959, Benito y Almaraz⁵⁰ describen las alteraciones neuro - psiquiátricas del lupus en la *Revista Clínica Española*.

En la isla de Cuba, Castillo, López Fernández y Pons Martínez⁵¹ en la *Revista Cubana de laboratorio clínico* en 1959 describen algunas pruebas de laboratorio como la precipitación de Jones y Thompson en el lupus, por primera vez en Latinoamérica. Actis y Rubinstein⁵² describen el lupus en pediatría en la revista *Prensa Médica Argentina*. En abril de 1959 Iván Molina y Álvaro Toro Mejía⁵³ describen 13 pacientes con lupus eritematoso diseminado, siendo este el primer artículo publicado en Colombia en *Antioquia Médica* y por primera vez se utilizaron los corticoides en los pacientes. En 1960 Giussani, Tapella, Orsi y Babruskis⁵⁴ describen el lupus eritematoso familiar.

El primer texto sobre enfermedades del colágeno se publicó en Buenos Aires, por GF Poch⁵⁵ en 1960, libro que recopila algunas de las descripciones de las manifestaciones neurológicas en el lupus. El primer texto sobre lupus eritematoso fue realizado por el neurólogo de la escuela de medicina de la Universidad Centro Occidente de Barquisimeto (Venezuela) y lo denominó *Lupus Eritematoso Sistema-*

tizado en 1977. El libro consta de 131 páginas e inicialmente fue la tesis doctoral del doctor Pablo Pineda Vásquez, quien recopiló la información sobre lupus e incorporó y analizó la experiencia con sus pacientes⁵⁶.

A continuación queremos resaltar los aportes de cada uno de los países latinoamericanos, iniciaremos por Chile, porque fue el país que en las décadas de 1940 hasta 1960 hizo los primeros aportes. A partir de la década de 1960, México logró desarrollar sus escuelas de reumatología y regresaron a su país reumatólogos entrenados en las diferentes escuelas reumatológicas de la unión americana, y a partir de esa década, es el país latinoamericano que más aportes ha realizado a la literatura médica sobre los diferentes tópicos del lupus. Desde finales de la década de 1980, España es uno de los países que está realizando grandes aportes a la literatura médica mundial.

Chile

Fue el primer país latinoamericano en publicar una serie de casos de lupus en una revista anglosajona. Los chilenos J. Harnecker, G. Ducach, J. Jalil y F. González⁵⁷, dirigidos por el internista Rodolfo Armas Cruz, médicos que trabajaban en el departamento de Medicina Interna del hospital San Juan de Dios de Santiago, adscrito a la Universidad de Chile estudiaron 108 pacientes y analizaron la frecuencia de cada una de las manifestaciones clínicas y de laboratorio que se practicaban en la década de 1950.

Este grupo realizó unos aportes al conocimiento del lupus como la alopecia en todas sus características (circunscrita, en placas, generalizada), pero especialmente el "lupus hair", que no se había descrito, describen el primer caso de hepatitis autoinmune, casi en la misma época que Ian Mackay⁵⁸, la describe en Australia. También describen la quemosis conjuntival, el derrame pleural bilateral y la disnea "sine materia"; el fenómeno de Raynaud especialmente en el verano que si se asocia a fiebre, nefropatía y artritis debería hacer sospechar un lupus. Además es uno de los primeros sitios en Suramérica donde se empieza a realizar la prueba de las células LE y a los pacientes los tratan con glucocorticoides y mostaza nitrogenada.

Posteriormente, el conocimiento del lupus se extiende a los centros reumatológicos desarrollados por la Universidad Católica y por la Universidad de Chile en los centros hospitalarios como El Salvador, Hospital San Juan de Dios y otros. Uno de los pocos estudios realizados por un país sobre la historiografía del lupus, es el realizado por los doctores Loreto Massardo y Sergio Jacobelli⁵⁹, de la escuela de medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Este par de investigadores chilenos recopilaron toda la información desde la publicación de Armas Cruz y col⁵⁷ en 1958; le siguen la publicación de Jalil, Armas Cruz, Harnecker y González⁶⁰ en 1959, donde analizan 100 pacientes lúpicos tratados con corticoides y los comparan con 25 pacientes lúpicos no tratados con glucocorticoides, estudiados entre 1944 hasta 1957, y analizan la sobrevida a cinco años. Los pacientes tratados tienen una sobrevida de 13%, comparada con la del grupo control de 8.2%.

En 1970, Losada, Awad y Donoso⁶¹ realizaron un estudio retrospectivo de 365 pacientes que se estudiaron en el Hospital del Salvador entre 1950 hasta 1959; informan los hallazgos de autopsias de 30 pacientes, de los cuales 29 tenían enfermedad renal, a diferencia de la publicación de Ossandon y col⁶² del Hospital San Juan de Dios donde se informan los hallazgos de 18 autopsias y en sólo cinco encontraron nefropatía lúpica. En el informe de autopsia de Losada y col⁶¹ se describen además los hallazgos de una paciente con corea de Sydenham, una paciente con enfermedad de Hodgkin, otra con leucemia; informan además que las causas de mortalidad más frecuentes de la época, eran las infecciones descritas en 17 pacientes y en otros dos casos, tuberculosis; estudiaron además la correlación clínico - patológica de la nefritis lúpica en dos centros de Santiago (el hospital de Salud Pública Dr. Sótero del Río y el hospital, Clínica de la Pontificia Universidad Católica de Chile). En 1976, Rosenberg, Jacobelli, Vaccarezza, Sorensen⁶³ informan los hallazgos en 37 pacientes con lupus que no difiere en nada a lo informado en las publicaciones universales.

En 1976, Rosenberg y col⁶³, de la Universidad Católica de Chile estudiaron 37 pacientes con lupus y analizaron la correlación clínico - patológica en

21 biopsias renales. En 1985, Jacobelli y col⁶⁴, de la Universidad Católica de Chile realizaron un estudio de sobrevida de lupus y encontraron a los cinco años una sobrevida de 85% y a 10 años de 69%. Varios artículos han sido publicados por este grupo que conforman además de Jacobelli, Loreto Massardo, Santiago Rivero, Rosenberg, Rodríguez, Rojas, Martínez, Baró, Figueroa, Villareal⁶⁵⁻⁶⁹ sobre lupus no solo en la *Revista Médica de Chile*, sino en el *Seminars Arthritis Rheumatism*⁶⁸ en 1994 donde evaluaron una serie de 218 pacientes chilenos con lupus y describen la evolución de la sobrevida del lupus que pasó de 13% en cinco años en la década de 1950 a una sobrevida de 87% y llama la atención que la glomerulonefritis tipo IV de la OMS es la más frecuente en sus pacientes. La expresión clínica de los pacientes chilenos es similar a la de la mayoría de los informes, pero la sobrevida es más baja que la de los países desarrollados; lo atribuyen posiblemente a factores socioeconómicos y raciales.

En 1984 González y col⁷⁰, describen 31 casos de lupus en niños, y resaltan que las manifestaciones extraarticulares constituyen el síntoma más frecuente de lupus en los niños. En una descripción realizada por Jacobelli y col⁷¹, en 16 pacientes con lupus que consultaron por una disnea grave, ellos encontraron una disfunción de los músculos inspiratorios. Carvallo y Moreno⁷² describen su experiencia sobre 57 pacientes con lupus y embarazo.

En 1991 Abumohor, Cerda, Oscar Neira, Palma, Alvarado, Basualdo, Bravo y Leonardo Guzmán⁷³ del hospital El Salvador de Santiago describen la prevalencia y las asociaciones clínicas de los anticuerpos anticardiolipinas. Massardo y col⁷⁴ describen en la revista *Lupus* la asociación de "bolos" de metilprednisolona con osteonecrosis. Santiago Rivero⁷⁵ en el grupo de Alarcón - Segovia describen dos artículos clásicos en 1977 sobre subpoblaciones linfocitarias en pacientes lúpicos sin tratamiento y su variación con la actividad de la enfermedad; este es uno de los artículos en donde se clarifican objetivamente las subpoblaciones celulares y la actividad del lupus, y en 1978 Rivero y col⁷⁶ analizan la importancia de la linfopenia en pacientes con lupus en los aspectos clínicos, diagnóstico y pronóstico. Estos artículos constituyen grandes aportes al conocimiento de la actividad clí-

nica del lupus, leucopenia y trombocitopenia en pacientes con lupus activo. Pincheira y col⁷⁷, en 1995 describen un artículo clásico sobre el incremento de los niveles proto oncogen c-rel en pacientes con lupus activo e inactivo. En resumen a partir de 1950 se han realizado más de 25 estudios en Santiago de Chile hasta 1995 y cada uno de los autores ha difundido la enfermedad no solo a nivel de Chile sino a nivel internacional.

Miguel A. Gutiérrez⁷⁸ realizó un *fellowship* con Luis Espinoza en New Orleans, participó en varios trabajos con el grupo y como primer autor en el artículo relacionado con la producción de prolactina en cultivos in vitro de mononucleares de sangre periférica de pacientes lúpicos y el efecto de la prolactina en la inducción de linfocitos B en la producción de anticuerpos y en la activación y diferenciación de los linfocitos B.

A su regreso a Santiago de Chile, se incorporó al grupo de inmunología y reumatología de la Pontificia Universidad Católica de Chile al lado de García, Rodríguez, Santiago Rivero y Sergio Jacobelli⁷⁹ y estudian el papel de la prolactina en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los autores concluyen a través de los diferentes experimentos que existe una disregulación del sistema neuroendocrino, con una respuesta defectuosa del cortisol y un incremento en la secreción de prolactina en los pacientes con actividad lúpica y la disfunción neuroendocrina puede ser uno de los factores predisponentes para la expresión de la enfermedad autoinmune^{79,80}. Se han informado otros casos con lupus que enriquecieron la literatura nacional chilena sobre lupus, a todos estos investigadores nuestro reconocimiento

Perú

Raúl Patrucco y Armando Silicani⁸¹, docentes de la unidad de inmunología y reumatología del Hospital Cayetano Heredia, estudiaron 54 pacientes en este centro hospitalario y analizaron el comportamiento clínico y las frecuencias de los diferentes signos y síntomas de su serie de casos. Este trabajo se publicó en la revista colombiana *Tribuna Médica* en 1968. Dos años antes Arana Sialer⁸² empezó las técnicas de inmunofluorescencia en la misma universidad Cayetano de Heredia. A partir de la década de

1970, se formaron muchos reumatólogos en el exterior, algunos regresaron a su país y organizaron las técnicas de laboratorio y difundieron el conocimiento del lupus en su país. Otros reumatólogos se encuentran en el exterior como Luis Espinoza cuyo aporte en su laboratorio en New Orleans ha sido la relación de la inmunomodulación de la prolactina⁸³⁻⁸⁷. Graciela Alarcón a partir de 1967 realizó varios trabajos sobre lupus eritematoso, el primero está relacionado con la variación cuantitativa del factor LE⁸⁸, posteriormente en 1975 con Calderón⁸⁹ publican un artículo sobre sensibilidad y especificidad de los criterios para el diagnóstico del lupus de la ARA⁸⁹, con Manrique⁹⁰ escriben un artículo sobre validez de los anticuerpos antinucleares y de la célula LE para el diagnóstico del lupus, en 1980 con Oswaldo Castañeda, Gonzalez del Riego y Situ un artículo sobre lupus y embarazo⁹¹. En el Séptimo Congreso Bolivariano que se celebró en Lima en 1984 con los Castañeda, Situ y Calvo escribieron un par de Abstractos sobre lupus^{92,93}. Con el grupo de Birmingham escribe un par de Cartas al editor sobre algunos aspectos del lupus^{94,95}.

En 1998 un grupo multidisciplinario en la que participan investigadores de la Universidad de Alabama y de la Universidad de Texas organizan el grupo de estudio LUMINA, en el cual participan investigadores como Abraham Zonana – Hacach, Jeffrey M Roseman, Gerald Mc Gwin Jr, Alan W Friedman, Bruce Baethgé, John D Reveille, Jesús Rodríguez, Gaston Rodríguez, Gastón Benavides Jr, Kemi Brooks, Helen Kurusz, Niti Goel, Chue Ahn, Karin V, Stracton, JM Moulds, J Lisse, HM Bastian, AA Bartolucci y la doctora Graciela Alarcón⁹⁶⁻¹⁰¹ organizan un estudio sobre una cohorte de 229 pacientes de tres grupos étnicos conformado de la siguiente manera: 70 pacientes hispánicos, 88 pacientes Afro Americanos y 71 pacientes caucásicos, todos con diagnósticos de lupus; 43 pacientes procedían de Houston, 7 de Galveston, 16 de Corpus Christi, 10 de Harlingen y 112 pacientes de Alabama. Han publicado una serie de artículos al comparar aspectos de inmunogenética, clínica, laboratorio, variables socioeconómicas, inmunológicas, trastornos psicológicos y de conducta. Las conclusiones de las diferentes publicaciones son:

- 1) Los aspectos socioeconómicos, inmunológicos, inmunogenéticos, de la conducta y psicológicos, todos fueron predictivos de actividad de la enfermedad, especialmente al inicio del lupus sin tener en cuenta el grupo étnico, sin embargo existen algunas diferencias en cuanto a la actividad de la enfermedad, que no se puede explicar por el carácter étnico de los pacientes.
- 2) En cuanto a las diferencias de inmunogenética, los alelos CR1, C4, factores socioeconómicos y comienzo de la enfermedad se encontraron los siguientes hallazgos. El HLA-DRB1 y 0301 (DR3) se encontró más frecuente en la población caucásica, el DRB1 * 1503 (DR2) en los Afro - Americanos y el DR B1 x 08 (DR8) en los hispanicos. Los hispanicos tienen más compromiso cardíaco y renal, los Afro - Americanos más compromiso neurológico, renal y un índice más alto del SLAM (Systemic lupus activity Measure), aquellos pacientes con menos educación tenían un mayor SLAM, pacientes con el HLA - DRB1 x 01 tenían menos compromiso renal y aquellos asociados al alelo C4A x 3 tenían mayor SLAM y mayor actividad.
- 3) Los hispanicos y los Afro - Americanos tienen más actividad al inicio de la enfermedad y aquellos con un estado socioeconómico bajo y con pobre educación tienen un curso menos favorable.
- 4) La percepción de la fatiga y su gravedad puede ser multifactorial en su origen y se asocia a la actividad de la enfermedad y a factores psicosociales. Si se conoce la causalidad de la fatiga en el lupus se pueden utilizar intervenciones terapéuticas y de conducta que puede disminuir estos síntomas.
- 5) Niveles bajos de cultura se asociaron con indicadores bajos de tipo socioeconómico y con menos actividad de la enfermedad. Es necesario medir el impacto de la aculturación en el curso y evolución entre los pacientes hispanicos con lupus.

Graciela Alarcón participó en un trabajo publicado recientemente en J. Inmunología del 2001, con

Zhang, Roschke, Baker, Wang, Fessler, Bastian, Kimberly y Zhou donde demuestran la presencia de un incremento de un estimulador de los linfocitos B en pacientes con lupus¹⁰². En dos artículos recientes la doctora Graciela Alarcón en la revista *Arthritis Care Research* en abril /2001 analiza la importancia de las investigaciones clínicas en las diferentes etnias de la Unión Americana, especialmente en lo relacionado con los aspectos socioculturales, a sabienda que éste es un país joven conformado por inmigrantes europeos, asiáticos, latinoamericanos, africanos y en menor escala, lo relacionado a los grupos indígenas¹⁰³. En el artículo VIII, de la cohorte de pacientes con lupus de Lumina, se analizan los predictores de mortalidad temprana en los tres grupos étnicos estudiados¹⁰⁴. De los 288 pacientes de esta cohorte de tipo observacional y longitudinal durante cinco años, 34 murieron. Catorce muertes se le atribuyeron al lupus, 11 a las infecciones y en 1 caso no se logró determinar. En los otros ocho pacientes, la causa de muerte no está relacionada ni con el lupus, ni se asoció a un proceso infeccioso. Hubo 10 muertos entre los hispanos, 18 entre los afro-americanos y caucásicos. El análisis multivariable demostró que los predictores de esta mortalidad temprana incluye: la pobreza, el tipo de empleo, dificultad para el acceso de la salud, compromiso cardiovascular y renal, niveles altos de creatinina, niveles bajos de hematocrito, alto índice de SLAM y el SDI, poca utilización de los antimaláricos y el uso de inmunosupresores¹⁰³.

Guatemala

En ciudad de Guatemala, Elizabeth Orellana Melendez¹⁰⁵ con la asesoría de Abraham García Kutzbach, estudió en forma retrospectiva 150 pacientes con diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico en una clínica privada desde enero de 1976 hasta diciembre de 1987 con el aval de la facultad de medicina de la Universidad Francisco Marroquín. El título de la tesis presentada en Junio de 1989 fue "Determinación de morbilidad de pacientes con lupus eritematosos sistémico en Guatemala".

Las conclusiones de la autora fueron las siguientes:

1. En Guatemala el sexo femenino es el grupo más afectado por el L.E.S.

2. El síntoma inicial de la enfermedad fue artritis no deformante seguido de eritema.
3. La anemia es poco frecuente en la muestra estudiada, afectando solo al 20% de pacientes.
4. El compromiso renal fue casi nulo, presentándose insuficiencia renal en un solo caso (2.4%).
5. Sepsis es la causa más frecuente de morbimortalidad.
6. La expectativa de vida de la muestra estudiada es comparable a la reportada en la literatura norteamericana.

El segundo trabajo fue realizado en Guatemala por los profesores Eduardo A. Samayoa, Jaime Cáceres, Rolando Beber y Pablo Montenegro¹⁰⁶, quienes estudiaron en forma retrospectiva 181 pacientes (113 del hospital general "San Juan de Dios" y 68 de la clínica privada durante 21 años, desde enero de 1973 hasta diciembre de 1993).

Las conclusiones de los autores fueron las siguientes:

La mayor frecuencia de enfermedad ocurrió entre los 17 y 24 años y predominó en el sexo femenino (93.9%) con una relación de 15: 1. Ochenta por ciento fue clasificado en el grupo adulto y 62.4% de los pacientes se diagnosticaron en el hospital general y el 37.6 de los pacientes en la clínica privada.

Las manifestaciones clínicas fueron similares en todos los grupos, sin embargo, la orina patológica fue más frecuente en pacientes del Hospital general y la presencia de glomerulonefritis proliferativa difusa en el grupo juvenil.

Cincuenta y uno por ciento de los pacientes experimentaron reactivaciones durante el período de seguimiento; éstas fueron más frecuentes en pacientes de la clínica privada. La afección renal fue la más frecuente manifestación durante las reactivaciones. En 38 pacientes hubo 56 embarazos, después de diagnosticada su enfermedad, 36 recién nacidos han sido sanos. La pérdida fetal fue de 30.4%. Cincuenta y nueve por ciento de los pacientes experimentaron un total de 203 infecciones y predominaron las infecciones bacterianas. Treinta y siete de las infecciones fueron de origen nosocomial. Fallecieron 43 pacientes (23,8%) y la

causa más frecuente fueron las infecciones, seguida por la nefropatía y otras manifestaciones de lupus activo. Actualmente Guatemala tiene una sociedad de reumatólogos que ha logrado cohesionarse y difundir el conocimiento de la enfermedad en todo el país.

Colombia

En Colombia se empieza a conocer la enfermedad en la década de 1950, y el primer caso en la bibliografía colombiana sobre Lupus es el de una autopsia (NºA104-15 en 1955) practicada por el profesor Egon Lichtenberg en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá en una paciente de 30 años procedente de Machetá⁴⁵. El profesor Lichtenberg se había formado como patólogo, con el profesor Paul Klemperer. Cuatro años después Iván Molina y Alvaro Toro Mejía⁵³ describieron 13 pacientes con Lupus Eritematoso Diseminado. Consideramos, como ya se dijo, que es el primer artículo publicado en Colombia en la revista *Antioquia Médica* en abril de 1959. Hacia 1970, Manuel Elkin Patarroyo se formó al lado de Henry Kunkel en el Instituto Rockefeller de Nueva York. Para ese entonces un grupo de excelentes inmuno-reumatólogos como Peter Schur, Robert Winchester, Luis Espinoza, Eng Tan, Morris Reichlin, Gibosky y otros, se encontraban con ese extraordinario maestro de la inmunología. Patarroyo aprendió las técnicas de la época (como los anticuerpos antinucleares por la técnica de la inmunofluorescencia indirecta, la dosificación del complemento, la diferenciación de las subpoblaciones de linfocitos, la inmuno-electroforesis) y con Hernán Alvarado y Fernando Chalem¹⁰⁷ describen en la revista *Acta Médica Colombiana* en 1977, un artículo sobre clases y subclases de anticuerpos antinucleares y su relación con la actividad anti-gamaglobulina. Casi simultáneamente Luis Caraballo, Luis Fernando García, Javier Molina y María Eugenia Medina¹⁰⁸ escriben otro artículo, que denominaron Poblaciones de Linfocitos y Anticuerpos Linfocitotóxicos por la técnica de Terasaki. La descripción de los anticuerpos linfocitotóxicos en el lupus la había descrito el peruano Peter Statsni trabajando con Zif¹⁰⁹ en 1971, un año después de la descripción de Mittal y col¹¹⁰ en la revista *Nature* en 1970.

En 1969 Javier Molina regresó a Medellín, después de haberse preparado con los profesores Edmund Dubois y George Friou, su mayor área de formación fue el Lupus y la implementación de las técnicas de inmunofluorescencia y de anticuerpos que Friou estaba desarrollando. A partir de 1970 en el Hospital San Vicente de Paúl de Medellín, por una parte y Manuel Elkin Patarroyo, Mario Peña, Fernando Chalem y Humberto Lizarazo en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá por la otra, implementaron esta técnica. De estos dos centros se empezaron a formar los diferentes reumatólogos colombianos y hoy las técnicas inmunológicas para el estudio de las enfermedades reumáticas se realizan en todo el territorio nacional⁴⁵. Uno de los trabajos de Javier Molina¹¹¹ fue la inducción de cambios serológicos en personas asintomáticas que recibían procainamida como la presencia de anticuerpos anti-DNA, antidesoxiribonucleoproteína y la presencia de células L.E. Este artículo se publicó en *Arthritis and Rheumatism* en 1969, al lado de Edmund Dubois y George Friou¹¹¹. En 1981 informa cuatro casos de pacientes lúpicas que se asocian a un linfoma de Hodgkin. Solo una de las pacientes había recibido esteroides y ningún inmunosupresor¹¹². Este artículo tiene una gran importancia ya que fue uno de los primeros artículos en los que el Lupus se asociaba a una enfermedad maligna, fue publicado en asociación con Carlos Agudelo y Ralph Schumacher¹¹² en el *Journal Rheumatology*. Antes de este artículo Cammarata, Rodnan y Jensen¹¹³ plantearon en 1963 la asociación de linfoma a una enfermedad reumática sistémica y en 1964 el artículo que más se ha citado es la asociación de linfoma y síndrome de Sjögren primario descrito por Norman Talal y J.J. Bunim¹¹⁴.

Rafael Valle durante su paso en el Brigham Women Hospital con el profesor Peter Schur publicó dos trabajos importantes en la revista *Clinical Immunology and Immunopathology*^{114A-114B}, en la que se implementa la técnica de Elisa para los anticuerpos anti-dsDNA y definen en 1982 la relación entre estos títulos y la actividad lúpica y la nefropatía.

Los autores demuestran claramente la activación del complemento por los anticuerpos anti DNA y de esta manera se documenta la importancia de la can-

tidad y calidad de los anticuerpos – DNA y su papel en la patogénesis de la nefropatía lúpica^{114A}.

En Sibra - Fepafem el profesor José Félix Patiño ha organizado la bibliografía nacional y sobre Lupus existen aproximadamente 70 publicaciones nacionales en las diferentes revistas colombianas, donde se analizan los aspectos clínicos, serológicos, mortalidad y tratamiento. Sólo resaltaremos algunas publicaciones nacionales como la prevalencia de anticuerpos anti-nucleares en la población normal, realizado por Álvaro Sánchez, Nancy Barrera y José Félix Restrepo¹¹⁵; un intento para el estudio de la prevalencia de lupus en Colombia fue realizado por Herman González⁴⁵. José Félix Restrepo y col¹¹⁶, describen las características clínicas y serológicas de 106 pacientes con lupus en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá. Un artículo colombiano importante fue el realizado por Castro M, Murillo CO, Consuegra HMI, Albornoz B y Consuegra ZJ¹¹⁷ publicado en la *Revista Colombiana de Cardiología* en el que estudiaron 306 pacientes con lupus en el Hospital San José y demostraron alteración cardiovascular en 175 de ellos. Llama la atención la descripción de ateromatosis de las arterias coronarias en 21% e infarto del miocardio en 19% de los pacientes. Las lesiones se localizaron en la pared anteroseptal en 6%, cara inferior en 9%, lateral en 2% y carta posterior en 2%. Fue uno de los primeros realizados en Latinoamérica en 1991. En ese mismo año Páez-Castellanos y col¹¹⁸, describen las características clínicas del lupus en Bucaramanga en el hospital Ramón González Valencia. Carlos Vinicio Caballero, Alberto Torrenegra y col¹¹⁹, describen las características clínicas del lupus en los hospitales de tercer nivel de Barranquilla y validan el Mex-Sledai. En 1992 Mauricio Abello realiza una extraordinaria tesis sobre vasculitis en lupus eritematoso, al estudiar una cohorte de 600 pacientes en el grupo de Alarcón – Segovia del Instituto Nacional de Nutrición en México. En 1996 José Fernando Molina, Cristina Drenkard, Javier Molina, Mario Cardiel, Oscar Uribe, Juan Manuel Anaya, Luis Gómez, Oscar Felipe, Luis A. Ramírez y Donato Alarcón-Segovia¹²⁰ describen las características clínicas y serológicas en 107 pacientes hombres con lupus de una población total de 1.209 pacientes con Lupus en tres centros (Hospital San Vicente de Paúl,

la clínica León XIII de Medellín y el Instituto Nacional de la Nutrición en México). Se encontró una mayor prevalencia de la enfermedad renal, trombosis vascular y la presencia de anticuerpos anti-dsDNA y se encontró que estos pacientes utilizaron mayor dosis de esteroides que los pacientes mujeres. Por lo tanto el lupus en hombres es más grave que en las mujeres en los pacientes lúpicos latinoamericanos¹²⁰.

José Fernando Molina y cols¹²¹, con el grupo de Luis Espinoza estudian 522 pacientes con lupus, 222 pacientes (afro-americanos) procedentes de New Orleans y 300 pacientes de Medellín y analizan las diferencias étnicas en la expresión clínica y serológica. Los resultados demuestran que los pacientes de raza negra (americanos) tienen más lesiones discoides, fibrosis pulmonar, pleuritis y menos manifestaciones clínicas de fotosensibilidad, livedo reticularis y trombosis vascular. Respecto a los diferentes auto-anticuerpos se encontró una frecuencia más alta del anti-Sm (52% vs 19% $p < 0.0001$), anti-RNP (66% vs 32% $p < 0.0001$) y anti-Ro (61% vs 30%, $p < 0.0001$) en los pacientes de raza negra comparando con los pacientes de Medellín. Este artículo se publicó en la revista *Lupus* en 1996. Un año después el mismo José Fernando Molina y cols¹²² en el *Journal of Rheumatology* en 1997 estudiaron la variabilidad de los isotipos de los anticuerpos anticardiolipina en tres poblaciones. Estudiaron 152 pacientes afro-americanos procedentes de New Orleans, 136 pacientes afro-caribeños procedentes de Jamaica y 163 pacientes de Medellín, Colombia. Los autores observaron que el isotipo predominante fue el IgG aCl en los pacientes de Medellín y los de raza negra de New Orleans, mientras que el isotipo IgA era el predominante en la población lúpica de Jamaica. Concluyen que se requieren más estudios sobre el papel de la genética y del ambiente para explicar las diferencias observadas. Una de las series más grande sobre lupus en niños publicada en Latinoamérica es la realizada por Molina J.F., Gutiérrez S, Espinoza LR, Gedalia A, Malagón C, Uribe O y Molina J¹²³, al estudiar 116 pacientes y comparar el comportamiento clínico de los niños de raza negra procedentes de New Orleans, con lupus, con los de Medellín. Otro trabajo de Molina y cols¹²⁴ es la artropatía de Jaccoud en lupus, como un

subgrupo de pacientes y la irradiación por UV-A1 en pacientes con Lupus¹²⁵. José Fernando Molina, Correa, Gómez, Molina y Juan Manuel Anaya, en el laboratorio de este último estudian el polimorfismo de los genes TAP1 y TAP2 en pacientes colombianos con Lupus Eritematoso Sistémico y encuentran que uno de los alelos el TAP*O201 puede ser un marcador de susceptibilidad para lupus¹²⁶.

En 1994 Luis Alberto Ramírez, Oscar Felipe de la Cruz y Oscar Uribe^{125A} utilizaron bolos semanales de ciclofosfamida para aquellos pacientes con lupus grave. Los autores comentan que son más eficaces, pero las infecciones fueron muy frecuentes. Este trabajo se adelantó al eurolupus, al utilizar concentraciones más bajas de ciclofosfamida y en forma más frecuente.

Respecto a estudios básicos sobre la patogénesis del lupus, se encuentra el informe de Iglesias-Gamarra, Zea, Egea, Garavito y Ochoa¹²⁷ quienes describen, al estudiar 19 pacientes con Lupus, una disminución de la expresión de la cadena zeta a nivel del receptor de células T en 9 pacientes y en otros 9 de 17 encontraron además una disminución de la función de la tirosin kinasa p56-lck. Los autores concluyen que existe una disminución de la respuesta de las células T en los pacientes con lupus. Este trabajo se presentó en el Congreso de Inmunología en San Francisco en 1996 y especialmente en la 5ª Conferencia Internacional de lupus que se llevó a cabo en Cancún, México (20 - 25 de abril de 1998)¹²⁷.

En el año 2000 los doctores, José Fernando Molina, Juan Manuel Anaya y Javier Molina¹²⁸ publican un libro sobre Lupus dirigido a médicos y pacientes en forma de preguntas claras, respuestas bien sustentadas y es de los pocos libros que existen en Latinoamérica. Actualmente en Colombia, a través de los diferentes centros universitarios, fundaciones para pacientes reumáticos y reumatólogos de todo el país, el conocimiento de la enfermedad se difunde permanentemente.

Yibby Forero, Jaime Escobar y Jean Paul Vernot del Instituto Nacional de Salud en la revista *Thrombosis Research* en 1995 informan la importancia del tiempo de coagulación utilizando el Kaolin

como una prueba complementaria para el estudio anticoagulante lúpico¹²⁹.

Ricardo Zúñiga¹³⁰ en un trabajo multidisciplinario en el que participaron Sonia Ng, Margaret Peterson, Jane E Salmon del Hospital for Special Surgery y del Weill College of Medicine y de Cornell University de Nueva York, John D Reveille de la Universidad de Texas y Graciela Alarcón de la Universidad de Alabama en Birmingham en forma magistral demuestran la baja afinidad de los receptores Fc α tipos II a y III a en los pacientes hispanos con nefropatía lúpica y que esta baja afinidad tiene un efecto aditivo en la patogénesis de la enfermedad mientras los haplotipos de alta afinidad como los alelos Fc RIIa H131; Fc RIIIa V176 son protectores, especialmente si estos alelos son homocigotos. Ricardo Zúñiga había presentado dos abstractos con estos hallazgos preliminares en sendos Congresos de la ACR. Gerardo Ramírez colaboró con Cervera, Khamastha, del grupo de Graham Hughes, al estudio de los anticuerpos anticélulas endoteliales.

Argentina

En la búsqueda de la historiografía del lupus en Latinoamérica encontramos un informe de C. Seminario y J. Pessano¹⁰ sobre cuatro casos clínicos de lupus Eritematoso Agudo publicado en la revista *Seminarios Médicos de Buenos Aires* en 1930, que consideramos como la primera publicación realizada en Latinoamérica sobre lupus agudo.

En la segunda edición del libro "*Lupus Eritematoso Sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos*" de los profesores Carlos A. Battagliotti, Alberto Gentiletti y Bernardo A. Pons Estel¹², publicado en 1998, con prólogo del profesor José Emilio Burucua, éste narra que el profesor Rodolfo Dassen y él describen en 1941 otro caso de Lupus con Endocarditis de Libman-Sacks y cuerpos de hematoxilina en las verrugas endocárdicas¹². La primera edición había sido publicada por los mismos autores en el año 1992.

Una visión amplia y moderna del conocimiento del lupus la realizó Luis J. Catoggio del Hospital italiano de Buenos Aires y publicada en la revista *Lupus* en 1993¹³¹. Esta recopilación sobre publicaciones de lupus en un país latinoamericano es la

primera en su género, idea que se debería realizar en cada uno de nuestros países ya que así tendrían más información sobre esta enfermedad y su comportamiento en cada país latinoamericano. El autor informa que no existen datos de incidencia o prevalencia del lupus en Argentina, pero el tipo de población con lupus comparada con la mestiza de México, puede ser diferente, ya que la mayoría de la población Argentina es de origen caucásico, derivada de inmigrantes europeos italianos y españoles¹³¹. En un trabajo realizado por Carlos Baruzzo y col¹³² en 1991, quienes comparan 45 pacientes caucásicos y 5 pacientes aborígenes Tobas; no encontraron ninguna diferencia. En Argentina, existe un gran interés por el estudio del lupus.

Catoggio y col¹³³ en 1992 describen 90 pacientes con lupus, y no encuentran diferencias con las series caucásicas en los aspectos clínicos serológicos, sólo llaman la atención sobre la baja frecuencia del compromiso neurológico en 10%, a diferencia de la publicación realizada por Heinzmann, Francisco Caeiro y Alejandro Alvarellos¹³⁴ quienes describen en la población de Córdoba 74 pacientes con lupus en 1989 y refieren una prevalencia alta de 60%, de manifestaciones neuropsiquiátricas y no incluyen la cefalea. 13 de 74 pacientes tenían convulsiones, 13 tenían psicosis y 13 mono o polineuritis. Este grupo realiza un gran aporte en ese momento y fue la asociación con anticardiolipinas. Ese mismo año el grupo de Córdoba, analiza las diferencias del lupus en relación a la edad de inicio del lupus en 111 pacientes¹³⁵. Las pacientes mayores de 45 años tenían una alta prevalencia de fibrosis pulmonar y síndrome de Sicca y encontraron mayor frecuencia de anti-Ro, anti-La y factor reumatoideo que en los pacientes más jóvenes¹³⁵.

Uno de los aportes de Catoggio¹³⁶ a la literatura fue el estudio del lupus de inicio tardío, realizado con Maddison en 1984, al analizar las características clínicas y serológicas del lupus. Este es un artículo clásico de la historiografía del lupus, ya que define clásicamente este subgrupo de pacientes con lupus de inicio tardío¹³⁶.

Otro grupo es el CEMIC conformado por Roberto Arana, Osvaldo Hubscher, Alicia Eimón, G. Damilano y otros investigadores, quienes en 1981, realizaron un estudio sobre el significado de los anti-

nRNP¹³⁷. Estos aportes del grupo CEMIC son similares a los informes de la literatura sobre la prevalencia de este anticuerpo en el lupus y su asociación clínica con el fenómeno Raynaud y la artritis. Además informan las características clínicas asociadas a los diferentes anticuerpos en el lupus¹³⁸⁻¹⁴².

Otro grupo en Buenos Aires es el de José A. Maldonado Cocco, O. García Morteo (ya fallecido), Héctor Barcelo y Silvia Babini; este último describe la presencia de nódulos periarticulares en paciente con síndrome de sobreposición¹⁴³, es el grupo que mayores publicaciones tiene sobre artropatía de Jaccoud en lupus, no sólo en manos, sino también en rodillas y además subluxaciones a nivel de la articulación atlanta-axoidea¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

Otro grupo muy importante en Argentina es el grupo de hematología de la Universidad de Favaloro en Buenos Aires dirigido por Luis O. Carreras, Ricardo R. Forastiero y Marta E. Martinuzzo quienes trabajan en los aspectos básicos y clínicos del síndrome antifosfolípido, al igual que Cristina Drenkard en Córdoba. Carreras y col¹⁴⁷ en 1981 en una excelente publicación en *Lancet* describe la presencia de un anticuerpo contra la prostaciclina, en pacientes con trombosis arterial, muerte intra-uterina y anticoagulante lúpico. Escribe dos artículos más sobre este tópico entre 1981 y 1982¹⁴⁸⁻¹⁴⁹. En 1999 Forastiero y col¹⁵⁰ describen la presencia de anticuerpos contra la protrombina y la Beta-2 glicoproteína I; Carreras y col¹⁵¹ en la revista *Journal Autoimmunity* analizan cual es el mejor marcador biológico en el síndrome antifosfolípido.

Said, Martinuzzo y el profesor Carreras¹⁵² describen la neutralización del anticoagulante lúpico a través de la administración de una inmunoglobulina, estos estudios se realizaron in vitro. Otro estudio realizado por este grupo en 1992 fue el de Kordich, Forastiero, Basilotta, Porterie y Carreras¹⁵³ quienes estudiaron 50 pacientes con anticoagulante lúpico y analizaron el comportamiento de los inhibidores naturales y de la fibrinólisis. No encontraron diferencias significativas en cuanto a la antitrombina III, proteína C y a 2-antiplasmina entre los controles y los pacientes con anticoagulante lúpico en cuanto a las manifestaciones clínicas. Encontraron un incremento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI, $p < 0.001$) y una disminución de la proteína

libre S y de la proteína total en los pacientes con anticoagulante lúpico, al compararlo con el grupo control. No encontraron diferencias significativas en los niveles de los inhibidores naturales entre los pacientes con trombosis y sin trombosis, ni en los pacientes con y sin trombosis y pérdida fetal¹⁵³. Los autores plantean que existen diferencias en los pacientes con anticoagulante lúpico, ya que tienen varias anormalidades en los inhibidores naturales, pero no encontraron asociación significativa entre los niveles de PAI, proteína S libre, Proteína S total e historia de trombosis¹⁵². Carrera, Maclouf¹⁵⁴ en 1994 en la revista *Lupus*, informan sobre la presencia de anticuerpos antifosfolípidos contra los eicosonoides y la posibilidad de inducir COX-2, con ello plantean la posibilidad de utilizar los anti - COX-2 para el tratamiento de este síndrome, este artículo no se ha analizado en su dimensión.

En otro artículo Forastiero y col¹⁵⁵ describen la diferencia relacionada entre los diferentes niveles de proteína S y C4 binding en los diferentes grupos de pacientes con síndrome antifosfolípido.

Valles, Rivero, Moram y Diumejo¹⁵⁶ en la revista *Medicina de Buenos Aires* en 1993 describen el hipoesplenismo en 4 de 79 pacientes con lupus.

Citera, Espada y Maldonado Cocco¹⁵⁷ describen dos pacientes con artritis reumatoide juvenil que desarrollaron posteriormente lupus con glomerulonefritis proliferativa difusa y dermatomiositis, respectivamente. Roncoroni, Álvarez y Molinas¹⁵⁸ describieron una mujer con lupus que desarrolló una hipertensión pulmonar plexogénica y una vasculitis pulmonar. Lancman, Pomeranec y Norscini¹⁵⁹ describieron una mujer de 47 años, con lupus, quien desarrolló una ataxia cerebelosa de inicio súbito. La resonancia magnética demostró un infarto cerebeloso. Paira y Roverano¹⁶⁰ describieron el caso de un hombre de 36 años con lupus, quien desarrolló un neumotórax bilateral y un enfisema mediastinal. Aillieue, Tangari, Ferro y Camera¹⁶¹ describieron un caso de lupus quien presentó súbitamente una mielitis transversa y revisaron hasta 1991, otros 46 casos de mielitis transversa.

Casellas, Prat, Llera, Manni, Boveris y Sarano¹⁶² describen un incremento en la producción de ión superóxido en los polimorfonucleares de pacientes lúpicos. Scali y col¹⁶³ describen en un artículo inte-

resante la correlación clínico – inmunológica de los pacientes lúpicos con uveitis e hiperprolactinemia. Ferro, Roel, Lantos, Grassi y Korin¹⁶⁴ describen tres pacientes con púrpura trombocitopenia trombótica asociado a lupus.

Oswaldo Hubscher con Carrillo y Morris Reichlin¹⁶⁵ describen una niña que nace con bloqueo cardíaco, hija de una madre lúpica y que a los 13 años desarrolla síntomas de una enfermedad no diferenciada del tejido conjuntivo asociada a anti-Ro/La y U1RNP.

Bellomio y col¹⁶⁶ realizan un estudio sobre mortalidad y sobrevivencia en 366 pacientes con lupus (45 hombres y 321 mujeres). Los principales factores de riesgo de mortalidad en lupus fueron: el compromiso cardíaco, la hiperlipidemia y el daño renal.

Sarano y un grupo de investigadores en Argentina como Said, Llera, Manniy Casellas estudiaron los mecanismos de activación del neutrófilo y la reactividad del receptor CR, en los eritrocitos de pacientes con lupus^{166A, 166B}.

Ecuador

La primera descripción del Lupus Eritematoso Sistémico la realizaron G.A. Fassio y Juan Tanca-Marengo¹⁶⁷ al describir en la *Gaceta Médica de Guayaquil* un caso fatal de lupus en el año de 1950. Nueve años después Juan Tanca-Marengo¹⁶⁸ en la misma revista publica la primera casuística ecuatoriana sobre lupus de acuerdo a los criterios de la época sobre 22 pacientes y demostró la presencia de la célula LE y 19 casos altamente sospechosos, en donde no identifica las células LE. Espinoza y col¹⁶⁹ en 1982, Proaño e Iturralde¹⁷⁰ en 1988 y Luna – Yepes y Muriel¹⁷¹ describen casos aislados de lupus con algunas características clínicas específicas. Mario Moreno, Cansing y Luis Zurita¹⁷² en 1988 publican la prevalencia de anticuerpos antinucleares en la población normal y en aquellos pacientes con tuberculosis que reciben tratamiento con isoniazida; en éste se utilizó como sustrato hígado de rata y de acuerdo a los autores se encontró una alta prevalencia. Un año después Moreno y Zurita¹⁷³, en otra publicación, demuestran la variación en la prevalencia del lupus en relación a la época del año; observaron

que en su casuística, existía una mayor activación en los primeros y últimos meses del año. Luna-Yepes y Muriel¹⁷¹ describen 20 pacientes atendidos en el hospital Andrade Marín en Quito.

Sólo hasta 1992 un grupo de reumatólogos de Guayaquil organizan a nivel privado el Instituto Reumatológico y así implementan las técnicas de inmunofluorescencia utilizando como sustrato células Hep 2, Chritidia Lucilae, las técnicas de anticardiolipinas para el estudio del Lupus y el síndrome antifosfolipídico primario y secundario; este desarrollo lo realiza el grupo de Luis Zurita.

En el primer congreso ACCA (Asociación Centroamericano Caribe y Andino de Reumatología) realizado en Guayaquil la doctora Patricia Merlo¹⁷⁴ informa sobre 112 pacientes registrados en siete hospitales de Quito, entre enero de 1984 y diciembre de 1993. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron artritis, artralgiás, fiebre y manifestaciones cutáneas. En el mismo Congreso, Luis Zurita, Carlos Ríos Acosta, Mario Moreno Álvarez¹⁷⁵ del Instituto Reumatológico e Inmunológico (INREUMI) describen las características clínicas e inmunológicas de 107 pacientes con lupus en la ciudad de Guayaquil. No encuentran ninguna diferencia clínica y serológica diferente a las series ya publicadas.

Sergio Guevara, Fernando Ventimilla, Claudio Galarza y otro grupo de reumatólogos e inmunólogos de la ciudad de Cuenca, estandarizaron las diferentes técnicas inmunológicas, para brindar una atención adecuada a los pacientes con lupus.

Estos datos sobre Ecuador fueron proporcionados por el Dr. Luis Zurita de Guayaquil y a través del artículo de la Dra. Patricia Merlo¹⁷⁴ que se publicaron en la revista, *Reumatología al Día*, vol. 2 de agosto de 1995.

México

Así como Argentina, Chile, Brasil y Uruguay lideraron el conocimiento de las enfermedades reumáticas y del lupus en la década de 1940 y 1950 en Latinoamérica, México, a partir de la década de 1960, ha sido el país líder de Latinoamérica en el

por un mes los eritrocitos de carnero sensibilizados y lograron desarrollar una técnica de fijación de complemento. Este método le llamó la atención a la doctora Deborah Doniah y salió publicado en un manual de técnicas de laboratorio de la Organización Mundial de la Salud¹⁷⁹. Posteriormente se realizó un trabajo de investigación sobre anticuerpos a nucleoproteínas en pacientes tuberculosos tratados con isoniazida y se publicó en la revista *Clinical and Experimental Immunology*¹⁸⁰.

En 1970, en un estudio sobre prevalencia de anticuerpos contra nueve antígenos nucleares de timo de ternera en sujetos normales se sugiere por primera vez en el mundo que los anticuerpos antinucleares podrían ser autoanticuerpos antinucleares naturales, concepto aceptado hoy; pero el mérito internacional lo tiene Stratis Avrameas, otra enseñanza de la historia para América Latina^{179,181}. Con la doctora Hilda Alcalá publicaron en el *New England Journal of Medicine* los primeros casos de perforación de septum nasal en Lupus¹⁷⁹.

Efraín Díaz Jouanen de la Universidad de Nuevo México en Albuquerque, quien fue el primer egresado del grupo de Alarcón, entrenado en reumatología y formado en Inmunología celular con Ralph Williams Jr, fue uno de los primeros médicos formados en inmunología celular, y con Luis Llorente organizaron el primer laboratorio de Inmunología Celular que estudió las enfermedades reumáticas en

Latinoamérica. Posteriormente se formaron en este laboratorio Alejandro Ruiz Argüelles de México, Santiago J. Rivero de Chile, Ronald Palacios de Bolivia, Mauricio Frajman de Costa Rica, Armando Laffon de España, Roberto González Amaro y Erasmo Martínez Cordero de México, quienes a finales de la década de 1970 y comienzos de 1980 publicaron una serie de trabajos extraordinarios sobre inmunología del lupus y de las enfermedades reumáticas, y algunos otros artículos sobre lupus inducido por medicamentos^{179,182-183}.

En 1977 al estudiar una paciente con enfermedad mixta del tejido conjuntivo, se encontró que esta paciente tenía títulos altos del anticuerpo antiribonucleoproteína, y al Dr. Alarcón-Segovia se le ocurrió una pregunta de investigación, ¿cómo era posible que tanto en Lupus Eritematoso como en esa enfermedad aparecieran tantos anticuerpos contra sustancias intracelulares si en ese momento el dogma decía que los anticuerpos no pueden entrar a las células vivas a reaccionar con sus antígenos¹⁷⁹. Con Alejandro Ruiz-Argüelles y Eugenia Fishbein publican un artículo sobre la penetración del anticuerpo a las células vivas, en la revista *Nature* en 1978¹⁸⁴. También demostraron penetración del anticuerpo con los antiDNA¹⁸⁵⁻¹⁸⁶. Este trabajo se pudo replicar por investigadores franceses y estadounidenses. En nuestro criterio, la penetración de los anticuerpos a las células vivas, es uno de los aportes extraordinarios a la inmunología y corrobora la teoría de Alarcón-

Tabla 1. Lupus eritematoso generalizado. Causas de muerte.

INCMN S2 1960-94		CMRIMSS 1996-97	
Sepsis	42.12%	Sepsis	33%
Hemorragia pulmonar o S.N.C.	37%	Hemorragia pulmonar	26%
Actividad lúpica	8.8%	Anemia hemolítica	13%
Tromboembolia pulmonar	6.6%	Neumonitis	6.6%
Insuficiencia renal	5.2%	ACV cerebral hemorrágico	6.6%
		Choque cardiogénico	3.3%
		Infarto miocardio agudo	3.3%
		Edema agudo de pulmón	3.3%
		Pancreatitis	3.3%

Tomado de: Bori Segura G. *Principales Enfermedades Reumáticas en México*. Aspectos epidemiológicos e impacto socioeconómico. Revista Mexicana de Reumatología 2000; 15: 183-20.

Segovia sobre el papel de los anticuerpos naturales, como un regulador fisiológico que además puede tener un efecto patológico en los trastornos de la regulación inmunitaria como ocurre en el Lupus, la enfermedad mixta, en el Lupus neonatal, etc. Esta teoría que no fue entendida en su momento, en este milenio va a revolucionar la inmunología celular, molecular y humoral¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

A partir de 1980, llega el boliviano Ronald Palacios al grupo de Alarcón-Segovia; junto con Alejandro Ruiz-Argüelles, Efraín Díaz-Jouanen, Luis Llorente y Eugenia Fishbein describen una serie de trabajos sobre células Tar, precursores post-tímicos en salud y en enfermedad, circuitos inmunoregulatorios en las enfermedades reumáticas¹⁸⁷⁻¹⁹⁰.

En 1981 se incorporó Jorge Alcocer-Varela, formado con un gran inmunólogo inglés, Mark Feldmann, quien continuó el trabajo sobre la inmunorregulación en las diversas enfermedades del tejido conjuntivo, pero Alcocer-Varela introdujo los conceptos sobre factores solubles (supresores, colaboradores), y fue el primero en el mundo en demostrar con Alarcón-Segovia una alteración en la producción y respuesta a la Interleukina 2 por las células de pacientes con lupus¹⁹¹⁻¹⁹². Este trabajo demuestra la alteración de una citoquina en una enfermedad humana. Este trabajo se continúa citando 19 años después. En 1981, llegó a México, procedente de Madrid, Armando Laffón, quien con Jorge Alcocer y Alarcón-Segovia realizaron varios trabajos sobre producción y respuesta a IL-1 e IL-2 y sobre cinética en cultivo autólogo de linfocitos en las diversas enfermedades del tejido conjuntivo¹⁹³. También en ese mismo año llegó de San Luis de Potosí, Roberto González Amaro y Erasmo Martínez Cordero de ciudad de México. González -Amaro trabajó en cocultivos de fibroblasto y células mononucleares en esclerodermia e introdujo la técnica sobre función NK¹⁹⁴⁻¹⁹⁷. Antonio Iglesias-Gamarra y Carlos Abud-Mendoza de San Luis Potosí organizan por primera vez un trabajo sistematizado sobre lupus, aprovechando el computador del Instituto Nacional de la Nutrición y las tarjetas de la seroteca que organizó Eugenia Fishbein. Lograron reunir en 1983 a 723 pacientes, en ese momento era la serie más grande del mundo sobre lupus. Abud-Mendoza logró publicar algunos trabajos clínicos sobre esta recopilación como la Artropatía deformante en lupus, cistitis

hemorrágica en lupus, e hipertensión pulmonar en lupus¹⁹⁷⁻¹⁹⁸.

En 1983 llegan al Instituto, Julio Granados Arriola formado en inmunogenética con Edmond Yunis, Chester Alper y Awdeh quienes habían descrito el locus DR y los complotipos, trabajan en el Dana Farber Cancer Institute y en el Center for Blood Research, e inicia los estudios inmunogenéticos en el lupus y de las enfermedades reumáticas¹⁹⁹⁻²⁰⁰. Ese mismo año ingresa al Instituto, Antonio Cabral Castañeda quien trabajó con William Castor en la Universidad de Michigan en la bioquímica del tejido conjuntivo y posteriormente en la caracterización bioquímica y estructural de los autoanticuerpos. Con Javier Caviedes, Carmen Virginia Oria de Venezuela, Cristina Drenkard Rivera de Argentina, Margarita Delezé de Puebla, Antonio Cabral y el profesor Donato Alarcón-Segovia, a partir de 1986 se dedicaron al estudio de los anticuerpos antifosfolípidicos. Este grupo de México, en unión con el grupo de Graham Hughes, Munther Khamashta, Ronald Ascherson, Gharavi, Nigel Harris y otros en Londres y el grupo de Ricard Cervera, Joseph Font e Ingelmo en Barcelona han propiciado el gran desarrollo del conocimiento sobre los anticuerpos anticardiolipina en lupus, transformando muchos dogmas²⁰¹⁻²¹⁶.

Además de los investigadores mencionados en el estudio del síndrome antifosfolípido han participado Sánchez - Guerrero, Cardiel, Reyes, Cabral, Oria, Ponce de León, Gómez - Pacheco, Fernández, Ponce de León, los Ruiz - Argüelles de Puebla, Pérez - Vásquez y Antonio Villa, en las diferentes publicaciones²⁰¹⁻²¹⁶.

En 1989, Luis Llorente quien estudió con Seligman en la Universidad de Paris Sur y en la Universidad de Alabama en Birmingham llegó a la coordinación del laboratorio de inmunología y Jorge Alcocer Funge como jefe del Departamento de Reumatología e Inmunología. Luis Llorente logra desarrollar el estudio de los linfocitos B y desarrolla una serie de trabajos trascendentales en el lupus, uno de ellos es el papel de la IL-10 en el lupus y su papel en la patogénesis del mismo y recientemente el uso de un antagonista de la IL-10 para aquellos pacientes con lupus refractario²¹⁷⁻²¹⁹.

Marta Alarcón Riquelme, hija del profesor Donato Alarcón-Segovia actualmente se encuentra desarrollando un trabajo multicéntrico sobre la relación cromosómica y genómica del lupus²²⁰.

Bernardo Pons-Estel, Donato Alarcón-Segovia, Luis Catoggio, Francisco Caeiro, Mario Cardiel, José Fernando Molina, Ignacio García de la Torre, Loretto Massardo, Isaac Abadi y otro grupo de latinoamericanos lograron organizar un programa en red para el estudio del lupus en Latinoamérica, programa denominado actualmente ARTHROS Y actualmente ha logrado estudiar más de 1200 pacientes, se está escribiendo el artículo para analizar las características clínicas e inmunológicas del lupus en los pacientes latinoamericanos.

Mario Cardiel ingresó como miembro del Departamento en 1988; había estado en la Universidad de MacMaster en Canadá con Guzmán, Arce – Salinas y col²²¹ y se entrenó en epidemiología; ha desarrollado la prueba del Mex-Sledai para analizar la actividad del lupus y ha participado en varias publicaciones sobre lupus. Jorge Sánchez-Guerrero también se especializó en epidemiología al lado de Mathew Liang del Brigham and Women Hospital y de la Universidad de Harvard, y se encuentra trabajando en el papel de las hormonas y especialmente los estrógenos y los anticonceptivos orales y la actividad del lupus²²²⁻²²³.

Actualmente el Departamento de Reumatología e Inmunología del Instituto de Nutrición ha desarrollado varias líneas de investigación como la inmunogenética de las enfermedades reumáticas, la inmunorregulación de las enfermedades reumáticas, de los anticuerpos antifosfolipídicos, penetración de anticuerpos a células vivas, hormonas y lupus y epidemiología de las enfermedades reumáticas. Este grupo ha hecho más de 400 publicaciones, y varios capítulos de libros.

Gregorio Mintz y Antonio Fraga, Carlos Lavallo, otros de los ISS mexicanos y otros grupos han aportado al conocimiento del lupus. Uno de los primeros trabajos sobre lupus desarrollado por Fraga y Mintz²²⁴ fue sobre hemorragias en astilla en lupus; posiblemente esta complicación esté relacionada con el síndrome antifosfolipídico y es uno de los trabajos que se deben mencionar en la

historiografía de los aCL. Otro trabajo histórico de este grupo desarrollado por Fraga, Mintz y los Orozco, fue el relacionado con la fertilidad, esterilidad, los abortos y la mortalidad materna en pacientes lúpicas en 1974²²⁵. Este trabajo se continuó desarrollando en el Centro Médico Nacional y originó el concepto sobre el uso profiláctico de glucocorticoides en pacientes embarazadas, artículo que originó muchas polémicas. Javier Orozco colaboró con la organización de la reumatología en Guadalajara.

Nueve años después en un artículo excelente, Mauricio Frajman de Costa Rica en el laboratorio de Alarcón-Segovia demostraron un defecto de la función supresora en el tercer trimestre y en el postparto inmediato en las pacientes lúpicas²²⁶.

El trabajo sobre lupus y embarazo que se originó en el ISS de México y en Latinoamérica, también sirvió para que Carlos Lavallo empezara a trabajar sobre prolactina y lupus²²⁷.

Los otros trabajos relacionados con Lupus y embarazo fueron: Contracepción con Progesteronas en Lupus en 1984²²⁸, aproximación multidisciplinaria en lupus en 1985²²⁹ desarrollados por Gregorio Mintz, con la colaboración de Gutiérrez, Delezé y Rodríguez.

Mintz y Fraga²³⁰ describieron en 1965 la arteritis en lupus, y en 1978 Mintz y un grupo de reumatólogos mexicanos publican uno de los primeros artículos sobre hemorragia pulmonar en lupus²³¹.

Carlos Lavallo, Loyo, Paniagua, Bermúdez, Herrera, Graef, Navarrete, Gonzales-Bárcenas y Antonio Fraga publicaron por primera vez en el Abstract No. 538 en el suplemento de abril de 1985 de la revista *Arthritis and Rheumatism*²²⁷, la correlación entre prolactina y andrógenos en pacientes hombres con lupus y desarrollaron por primera vez en el mundo una línea nueva de investigación sobre lupus y prolactina. El mismo Lavallo²³² estudió los defectos de la función endocrítica de los polimorfonucleares y la mielopatía transversa en Lupus. Posteriormente Luis Jara, de origen peruano pero que se formó en el ISS de México estudió los aspectos clínicos e inmunológicos de la prolactina y lupus, inicialmente en México y pos-

teriormente con Luis Espinoza (peruano) quienes realizaron varias publicaciones sobre este tópico^{83-86,233}. Históricamente, McMurray y col²³⁴⁻²³⁶, 10 años después de la publicación de Lavallo describen tres artículos sobre el efecto inmunomodulador de la prolactina en un modelo animal de Lupus, determinaron la influencia de la hiperprolactinemia en la enfermedad autoinmune espontánea en ratones, el efecto sobre los ratones machos y la modulación de algunas citoquinas (IL-2, IL-4) en ratones hembras. Es importante la revisión realizada por Luis Jara y col⁸³ en el *Seminars Arthritis and Rheumatism* sobre prolactina inmunorregulación y enfermedades autoinmunes. Este trabajo se basa en los artículos publicados por Lavallo^{227,237} en 1985 y en 1987 donde se demuestra la asociación entre hiperprolactinemia y lupus en 8 pacientes del sexo masculino; encontraron además una correlación inversa entre prolactina y los niveles de testosterona, hallazgos que fueron confirmados por otros investigadores. Jara y col describen niveles altos de prolactina en el LCR de enfermos con neurolupus y observaron una correlación entre prolactina e IL-6 en el LCR. Por sus contribuciones Luis Jara y Sara Walker fueron editores invitados por la revista *Lupus* en el vol. 7 N° 6 de 1998²³⁸.

Otros trabajos desarrollados en el grupo de Espinoza, por Gutiérrez (de origen chileno) y col⁷⁸ fueron el papel que tiene la prolactina para inducir la activación y diferenciación de los linfocitos B y la generación de anticuerpos y en otro trabajo demuestran la capacidad que tienen las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con lupus de liberar dos formas moleculares de prolactina, al estimular estas células con fitohemaglutinina⁸⁷. Uno de los mejores artículos donde se evalúa el dolor abdominal agudo por Lupus fue el realizado por Francisco Medina, Alonso Ayala, Luis Jara, Magdalena Becerra, Juan Miranda y Antonio Fraga del Hospital de Especialidades La Raza, de los INSS de México²³⁹. Los autores estudiaron 51 pacientes con Lupus que dividieron en dos grupos, 36 pacientes con Lupus activo con un Sledai de 18.3, conforman el grupo I comparado con el grupo II conformado por 15 pacientes con lupus inactivo con un Sledai de 1.7. Los autores concluyen que la laparotomía temprana influencia posi-

vamente el pronóstico de los pacientes con abdomen agudo por lupus.

Otro grupo de investigadores mexicanos como Pedro Reyes del Instituto de Cardiología, Ignacio García de la Torre, Miguel Cruz López del centro médico Nacional siglo XXI, José Moreno del mismo centro, Rafael Herrera Esparza, Rosa M^a Herrera y Esperanza Avalos Díaz de la Universidad de Zacatecas, han desarrollado las diferentes técnicas sobre los diferentes anticuerpos en sus centros de trabajo que está resumido en un libro editado por Rafael Herrera, Esperanza Avalos y José Moreno con el nombre de *Biología de los anticuerpos antinucleares*²⁴⁰.

En la *Revista Mexicana de Reumatología* en el número 6, de noviembre - diciembre de 2000 Gerardo Bori Segura²⁴¹, reumatólogo del Hospital General de Zona Villa (IMSS) en el Distrito Federal realiza una revisión completa de los aspectos epidemiológicos y el impacto socioeconómico de las enfermedades reumáticas. Entre las revisiones de la literatura mexicana se destaca la del Instituto Nacional de Cardiología que estudió los protocolos de autopsia de todos los enfermos con diagnóstico de lupus, en el período comprendido entre 1944 a 1988 (44 años) identificó una modificación iatrogénica de la historia natural del padecimiento: la muerte ocurrió por factores no dependientes del lupus, como infecciones, complicaciones pulmonares intra-abdominales y cardiovasculares, como se describe actualmente como causa de mortalidad por lupus²⁴². Sauza citado por Bori Segura²⁴¹ encontró una prevalencia similar a la literatura norteamericana (1 caso por cada 1969 habitantes), con incidencia de 7.6 casos por 100.000 habitantes. Se describen varias series de mortalidad por Lupus y a continuación tomo la siguiente tabla como la más representativa de los dos estudios del artículo de Bori Segura²⁴¹.

Mari Carmen Amigo con Pedro Reyes y col del Instituto Nacional de Cardiología escribieron las características de la nefropatía por el síndrome antifosfolípídico en el *Journal Rheumatology* en 1992²⁴³. En mayo de 2000 con Munther Khamashta describen las características del síndrome antifosfolípídico en el Lupus en la revista *Rheumatic Disease Clinic of North America*²⁴⁴ y colabora en el capítulo VII con García Torres²⁴⁵ sobre enfermedad renal del

Marta Alarcón Riquelme, hija del profesor Donato Alarcón-Segovia actualmente se encuentra desarrollando un trabajo multicéntrico sobre la relación cromosómica y genómica del lupus²²⁰.

Bernardo Pons-Estel, Donato Alarcón-Segovia, Luis Catoggio, Francisco Caeiro, Mario Cardiel, José Fernando Molina, Ignacio García de la Torre, Loretto Massardo, Isaac Abadi y otro grupo de latinoamericanos lograron organizar un programa en red para el estudio del lupus en Latinoamérica, programa denominado actualmente ARTHROS Y actualmente ha logrado estudiar más de 1200 pacientes, se está escribiendo el artículo para analizar las características clínicas e inmunológicas del lupus en los pacientes latinoamericanos.

Mario Cardiel ingresó como miembro del Departamento en 1988; había estado en la Universidad de MacMaster en Canadá con Guzmán, Arce – Salinas y col²²¹ y se entrenó en epidemiología; ha desarrollado la prueba del Mex-Sledai para analizar la actividad del lupus y ha participado en varias publicaciones sobre lupus. Jorge Sánchez-Guerrero también se especializó en epidemiología al lado de Mathew Liang del Brigham and Women Hospital y de la Universidad de Harvard, y se encuentra trabajando en el papel de las hormonas y especialmente los estrógenos y los anticonceptivos orales y la actividad del lupus²²²⁻²²³.

Actualmente el Departamento de Reumatología e Inmunología del Instituto de Nutrición ha desarrollado varias líneas de investigación como la inmunogenética de las enfermedades reumáticas, la inmunorregulación de las enfermedades reumáticas, de los anticuerpos antifosfolípidicos, penetración de anticuerpos a células vivas, hormonas y lupus y epidemiología de las enfermedades reumáticas. Este grupo ha hecho más de 400 publicaciones, y varios capítulos de libros.

Gregorio Mintz y Antonio Fraga, Carlos Lavallo, otros de los ISS mexicanos y otros grupos han aportado al conocimiento del lupus. Uno de los primeros trabajos sobre lupus desarrollado por Fraga y Mintz²²⁴ fue sobre hemorragias en astilla en lupus; posiblemente esta complicación esté relacionada con el síndrome antifosfolípido y es uno de los trabajos que se deben mencionar en la

historiografía de los aCL. Otro trabajo histórico de este grupo desarrollado por Fraga, Mintz y los Orozco, fue el relacionado con la fertilidad, esterilidad, los abortos y la mortalidad materna en pacientes lúpicas en 1974²²⁵. Este trabajo se continuó desarrollando en el Centro Médico Nacional y originó el concepto sobre el uso profiláctico de glucocorticoides en pacientes embarazadas, artículo que originó muchas polémicas. Javier Orozco colaboró con la organización de la reumatología en Guadalajara.

Nueve años después en un artículo excelente, Mauricio Frajman de Costa Rica en el laboratorio de Alarcón-Segovia demostraron un defecto de la función supresora en el tercer trimestre y en el postparto inmediato en las pacientes lúpicas²²⁶.

El trabajo sobre lupus y embarazo que se originó en el ISS de México y en Latinoamérica, también sirvió para que Carlos Lavallo empezara a trabajar sobre prolactina y lupus²²⁷.

Los otros trabajos relacionados con Lupus y embarazo fueron: Contracepción con Progesteronas en Lupus en 1984²²⁸, aproximación multidisciplinaria en lupus en 1985²²⁹ desarrollados por Gregorio Mintz, con la colaboración de Gutiérrez, Delezé y Rodríguez.

Mintz y Fraga²³⁰ describieron en 1965 la arteritis en lupus, y en 1978 Mintz y un grupo de reumatólogos mexicanos publican uno de los primeros artículos sobre hemorragia pulmonar en lupus²³¹.

Carlos Lavallo, Loyo, Paniagua, Bermúdez, Herrera, Graef, Navarrete, Gonzales-Bárcenas y Antonio Fraga publicaron por primera vez en el Abstract No. 538 en el suplemento de abril de 1985 de la revista *Arthritis and Rheumatism*²²⁷, la correlación entre prolactina y andrógenos en pacientes hombres con lupus y desarrollaron por primera vez en el mundo una línea nueva de investigación sobre lupus y prolactina. El mismo Lavallo²³² estudió los defectos de la función endocrítica de los polimorfonucleares y la mielopatía transversa en Lupus. Posteriormente Luis Jara, de origen peruano pero que se formó en el ISS de México estudió los aspectos clínicos e inmunológicos de la prolactina y lupus, inicialmente en México y pos-

síndrome antifosfolípídico. Su artículo en el *J. Rheumatology*²⁴³ sobre nefropatía en el síndrome antifosfolípídico es uno de los más citados en los últimos años. En 1994 Miranda y cols²⁴⁶ del ISS de México estudiaron 108 pacientes con lupus y analizaron los aspectos de la trombosis glomerular en las biopsias renales.

El profesor Donato Alarcón – Segovia lidera actualmente un trabajo multicéntrico con el DNA – Toleragen o el LJ P394 entre el Instituto Nacional de la Nutrición (Alarcón – Segovia, Mario Cardiel) y otros grupos de investigadores de la Unión Americana especialmente de San Diego, como Tumlin, Furie, McKay, Linnik y Hepburn²⁴⁷. Esta molécula se manufacturó a través de la ingeniería genética y está conformada por una plataforma de cuatro 20 mer de oligonucleótidos como la deoxicitidina y la deoxiadenosina que se unen en forma covalente. Su mecanismo de acción es inducir una anergia a nivel de los linfocitos B y una disminución de los niveles de anti-DNA, al administrarse por vía intravenosa a una dosis inicial de 100 mg y posteriormente 50 mg. Los primeros estudios los realizaron Plunkett y col²⁴⁸ en 1995 y Weisman y col²⁴⁹ en 1997. Actualmente el grupo que dirige el profesor Alarcón ha presentado los resultados preliminares en Filadelfia (año 2000) y Barcelona (2001). Los investigadores han estudiado 230 pacientes, y han encontrado un beneficio importante en el 89% de los pacientes que tienen anticuerpos de alta afinidad al epítipo del dsDNA; el medicamento es bien tolerado comparado con el grupo control, y el grupo que recibe el LJP394 utiliza menos esteroides y ciclofosfamida.

Muchos de los artículos del profesor Alarcón – Segovia, como la penetración del anticuerpo, el síndrome antifosfolípídico primario, la serie de 500 pacientes con lupus atendidos en forma consecutiva, el artículo de Jorge Alcocer – Varela relacionado con la producción de la IL – 2 y el de Luis Llorente sobre IL-10 y lupus son bastante citados en la literatura universal, de acuerdo al Index Citation.

Alfredo Leños – Miranda, Karina Chávez – Rueda y Francisco Blanco – Favela²⁵⁰ del Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social en la revista *Arthritis and Rheumatism* de abril/2001 en un artículo magistral explican porqué algunos pacientes

con lupus en embarazo, lupus activo, lupus en hombres, tienen hiperprolactinemia. Inicialmente este grupo en la revista *Lupus*²⁵² demostró la presencia de anticuerpos contra la prolactina y sugieren que la presencia de estos anticuerpos pudiese ser la causa de la hiperprolactinemia. Este grupo demuestra a nivel experimental en ratones y en humanos que el complejo Prolactina – IgG, es difícil de depurar, tiene un control regulatorio a nivel hipotalámico negativo y por ello se explican los niveles altos de prolactina en esos subgrupos de pacientes con lupus y otras enfermedades autoinmunes. Explica además porqué los pacientes con lupus y otras enfermedades autoinmunes, a pesar de tener hiperprolactinemia, no tienen síntomas relacionados con esto; no tienen alteraciones y galactorrea²⁵⁰⁻²⁵¹. En el 65th Congreso de Reumatología celebrado en San Francisco (CA), el día 13 de noviembre, el Dr Jorge Sánchez Guerrero ganó uno de los premios mas apetecidos por los investigadores, el “Edmund Dubois Award”, por el trabajo sobre terapia de reemplazo hormonal en pacientes lúpicas postmenopáusicas (106 pacientes que recibieron 0,625 mgs de estrógeno y 5 mgs de acetato de medroxiprogesterona por 10 días) durante dos años de seguimiento. La conclusión del estudio, fue que la terapia de reemplazo hormonal no exacerbó la actividad del lupus y se toleró bien, pero si se observó un incremento del número de eventos trombóticos.^{251A}

Venezuela

En la historiografía venezolana sobre lupus, la primera publicación que logramos recopilar fue la de Benaim Pinto³⁹ quien describió la asociación de lupus sistémico con la tuberculosis ganglionar y la probable enfermedad de Addison en 1953 siguiendo con la tradición germana del origen tuberculoso del lupus. En 1957 León, Lamberti y Figuera⁴⁷ describieron las manifestaciones del Lupus Sistémico en la revista *Acta Médica Venezolana* al estudiar 17 pacientes en el lapso comprendido entre 1952 y 1955. Benaim Pinto analizó 72 pacientes con lupus que habían consultado al Hospital Universitario de Caracas hasta 1966, y los presentó en las II jornadas venezolanas de medicina interna desarrolladas en Valencia, en abril de 1968.

El neurólogo Pablo Pineda Vásquez⁵⁶ seleccionó 80 pacientes con lupus, estudiados en el hospital central "Antonio María Pineda" de Barquisimeto en el lapso comprendido entre enero de 1957 a octubre de 1973.

El doctor Pineda escribió su tesis en un texto, cuyo jurado calificador compuesto por los doctores Germán Gonzales, Hugo Dávila y Néstor Febres Cordero recomendaron su publicación y se imprimió en 1977. Considero que es el primer libro sobre Lupus publicado en Latinoamérica con el nombre de Lupus Eritematoso Sistematizado. Para esta época, los doctores Isaac Abadí, Paul Moya, José Herrera, Alberto Millán, por un lado y F.J. Tapanes, Vásquez, Ramírez, Martín, Rodríguez y Bianco en el Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas en Caracas, desarrollan la reumatología y organizan un censo sobre la prevalencia de enfermedades reumáticas con una organización excelente. Isaac Abadi y Nancy Gonzales publican en el *Anuario de la Asociación Colombiana de Reumatología* la epidemiología del lupus eritematoso, la experiencia venezolana sobre el lupus²⁵². Abadi ha sido un gran adalid en el conocimiento del lupus en América latina y uno de los grandes impulsores de su conocimiento.

El Dr. Isaac Abadí lideró la reumatología moderna en Caracas en la década de 1970 al organizar como Director el Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas y desempeñarse como Director de la unidad de reumatología del Hospital Central de Venezuela. Siguiendo el ejemplo de Francisco Javier Balmis, uno de los grandes médicos de Venezuela, el Dr. Abadí organizó una de las empresas mas difíciles de Latinoamérica como es la epidemiología de las enfermedades reumáticas en Venezuela y en nuestro criterio, fue el primero en realizarla²⁵³⁻²⁵⁴. Con su grupo de investigadores, muchos de ellos formados en su escuela, coordinaron un trabajo nacional y demostraron que entre 1987 a 1989, el 15% de la población mayor de 15 años tenía manifestación de alguna enfermedad reumática y basándose en el censo de 1991, calcularon que casi 2 millones de venezolanos sufrían de algún síntoma articular y la prevalencia de manifestaciones oscilaba entre 7% a 8% entre los 15 a 44 años hasta un máximo de 60% en grupos etáreos mayores de 74 años.

En 1986, en una forma visionaria, a través del Dr. Jorge Litvak, quien estaba interesado en liderar un programa para la lucha contra el reumatismo a través de PANLAR (PAHO), envió a la Dra. Nancy González a la Universidad de Toronto y Mc Master²⁵⁴. Uno de los estudios más importantes para Latinoamérica en los aspectos epidemiológicos del Lupus fue realizado por Nancy González e Isaac Abadí y lograron diagnosticar 753 pacientes con lupus lo que representaba una incidencia de 5.19 por 100.000 habitantes. El número de días perdidos por la enfermedad fue de 4418 por año. El 79.3% de los 753 pacientes se concentraron en Caracas (42.8%), Barquisimeto (20%) y Ciudad Bolívar con el 16.5%; el resto de los pacientes se presentaron en Maracay (10.7%), Maracaibo (3.8%), Mérida (2.29%) y Valencia con 3.8%²⁵⁴⁻²⁵⁵. El 92.7% de los pacientes estudiados fueron mujeres y la mayoría de los pacientes tenían entre 20 a 39 años, 56.2% de los pacientes lúpicos eran solteros. La Dra. González estimó para la época en que se desarrolló el estudio, que en Venezuela con una población de 18×10^6 habitantes pudiesen tener Lupus 1715 pacientes²⁵⁴. En 1993, en la revista *Archivos de Reumatología*, Abadí y González calcularon que la incidencia en el Distrito Federal de Caracas era de 1.87/100.000 habitantes (IC: 0.19 – 3.54)²⁵⁵. La prevalencia calculada fue de 9.53/100.000 habitantes (IC: 8.52 – 10.55). La mortalidad observada en el Hospital Universitario de Caracas fue superior a la esperada utilizando la esperanza de vida del Venezolano para 1975 ($p < 0.001$). La mortalidad era superior en los hombres ($p < 0.001$) y en aquellos pacientes cuya enfermedad comenzó antes de los 18 años ($p = 0.0012$)²⁵⁵.

Otro de los logros del profesor Abadí fue conformar un grupo de investigadores en el área básica y especialmente en el lupus. Así Martín Rodríguez y Zair Tovar se enfocaron por la inmunología del Lupus²⁵⁴⁻²⁵⁵. Una de las publicaciones más importantes de este grupo es la disminución de la expresión de la cadena zeta (z) a nivel de los receptores de los linfocitos T y lo relacionan a un incremento de la depredación a nivel del comportamiento lisosomal. La expresión defectuosa de esta molécula altera los mecanismos de transducción de la vía del CD3 y por ello la respuesta anormal de los linfocitos T en pacientes con Lupus²⁵⁶. En este tra-

bajo, publicado en *Arthritis and Rheumatism* en 1999, participaron Verónica Brundula, Liliana V Rivas, Ana M. Blasini, Magdalena París, Susana Salazar, Ivan Stekman y Martín A. Rodríguez²⁵⁶. Este mismo grupo un año antes habían publicado en el *Journal of Autoimmunity* y en la revista *Lupus* un par de artículos en los que demostraron en los inmunoprecipitados p59^{lyn} obtenidos en los linfocitos T no estimulados de pacientes lúpicos un incremento de la actividad de la Proteinkinasa de Tirosina (PTK) comparado con los controles, mientras la actividad de la PTK relacionada con las moléculas ZAP-70 y P56^{lck} fue comparable en ambos grupos, lo que indica una alteración de la respuesta de los linfocitos de pacientes con Lupus a nivel de la fosforilación de la tirosina²⁵⁷⁻²⁵⁸. Con un grupo muy sólido, el grupo de Martín Rodríguez y colaboradores²⁵⁶⁻²⁵⁹ se encuentra trabajando en los mecanismos defectuosos de señales intracelulares en lupus. Recientemente, le aceptaron un trabajo sobre un defecto en el acoplamiento de moléculas que participan en las señales intracelulares a través de un adaptador como lo es la proteína Grb2 en linfocitos T de sangre periférica de pacientes con Lupus. En estos trabajos participaron además E Alonso, R Chacón, R Riera, D F Cifarelli, Fabiola Placires, y Guillermina Alonso²⁵⁸⁻²⁵⁹.

Pero en Venezuela un grupo de investigadores fue precursor, como lo ha sido el grupo de Donato Alarcón Segovia en México, de los estudios básicos sobre la patogénesis del lupus como Malavé y los Layrisee²⁶⁰ quienes demostraron una hiporeactividad a la fitohemaglutinina en los pacientes lúpicos en 1975, y el grupo de Nicolás Bianco, alumno de Peter Schur, quienes analizaron la función de los linfocitos T, la presencia de complejos inmunes y algunos aspectos del ADN en los pacientes con lupus²⁶¹⁻²⁶³ en estos trabajos participaron los Drs. Rieber y Contreras en 1986 y 1988²⁶²⁻²⁶³. En el grupo de Abadí y Rodríguez, se interesaron desde el inicio de la década de 1990 por los aspectos básicos del lupus, por ello vale la pena mencionar el trabajo de Iván Steckman sobre el receptor de células T a través del complejo CD 3 / TCR y la respuesta de la IL-2 a través de este complejo donde se demostraron un incremento de la expresión del receptor CD25²⁶⁴⁻²⁶⁵. Otro trabajo publicado en estos años fue el análisis del polimorfismo en la

longitud de los fragmentos de restricción para el gen de la región constante de la cadena lambda de inmunoglobulina en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Este estudio que se realizó en 70 pacientes no encontró diferencias en la expresión genotípica con respecto a los controles sanos^{265A}.

En los *Archivos de Reumatología de Venezuela* se publicó la experiencia clínica sobre lupus, en el hospital regional en San Cristóbal en la región del Táchira; describen 36 pacientes, de los cuales 12 tenían manifestaciones cardiovasculares. Este trabajo fue realizado por Adrianna Bettiol, María Hercilia Esteva y Jorge Vivas²⁶⁶.

Martín A. Rodríguez, jefe de Reumatología del Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas del Hospital Universitario de Caracas ha conformado un grupo interesante de investigadores en el área básica, y así, en la Quinta Conferencia Internacional de Lupus en Cancun presentó un trabajo interesante con Veronika Brandula, Liliana Rivas, Ana Blasini, Magdalena París, Ivan Stekman, Susana Salazar y Ricardo Peña sobre una disminución de los niveles de cadena Zeta en los linfocitos periféricos de pacientes con lupus²⁶⁷.

Actualmente Venezuela conformó una Sociedad de Reumatología muy bien organizada, que realiza un Congreso Anual y con mucha difusión del conocimiento del lupus.

F.J. Tápanes y cols²⁶⁸ en la revista *Lupus*, publican un trabajo muy interesante sobre análisis de cluster de anticuerpos antinucleares y el pronóstico sobre la nefropatía lúpica. Los autores concluyen que puede ser más significativo el análisis del cluster de anticuerpos antinucleares que un sólo anticuerpo antinuclear y los pacientes que tienen cluster de anticuerpos ENA (Sm/RNP) y el ENA Ro/Sm/RNP tienen una forma benigna de nefropatía²⁶⁸. Sugieren que se aplique esta metodología en las diferentes etnias para analizar las diferentes poblaciones con lupus y su comportamiento clínico y serológico²⁶⁸.

Tápanes es alumno de Henrique Benaïm-Pinto, quien fue uno de los precursores de la reumatología venezolana.

Brasil

Los primeros trabajos sobre lupus producidos por los médicos brasileiros se comentaron inicialmente; pero a partir de la década de 1970 Morton Scheinberg colaboró con Cathcart, Idelson y Couser²⁶⁹ al introducir en 1976 la terapia a base de pulso de metilprednisolona para el tratamiento de la glomerulonefritis proliferativa difusa del lupus. Este artículo es un clásico, porque permitió que en el futuro se introdujeran los pulsos de ciclofosfamida por la Escuela de Bethesda en la Unión Americana.

En 1985 Elkon, Parnassa y Foster²⁷⁰ describen un antígeno a nivel de un polipéptido ribosomal específico de los cuales existen 3 isoformas Po, P1 y P2 y un péptido inmunodominante de 22 aminoácidos que se comparten con los tres polipéptidos. La doctora Eloisa Bonfá es la autora principal del artículo en la que se demuestra por primera vez la asociación entre psicosis lúpica y los anticuerpos anti-p-ribosomal²⁷¹. En este artículo colaboran con la doctora Bonfa, Golombek, Kaufman, Skelly, Weissbach, Brot y Elkon y se publicó en el *New Engl Journal of Medicine*²⁷¹. Este es uno de los trabajos más citados en el área del neurolupus, especialmente en los aspectos neuro-psicológicos y en la psicosis lúpica. La doctora Bonfa continúa trabajando en el área del lupus especialmente en la Universidad de Sao Paulo (U.S.P.). En 1987 logra publicar otros dos artículos en los que demuestra la heterogeneidad de los anticuerpos anti-P ribosomal; en uno de sus artículos, se documenta que los isotipos predominantes son los de la subclase IgG e IgG2 y en el otro artículo analiza las características de los auto anticuerpos ribosomales en el lupus²⁷²⁻²⁷³. En 1987 fue una de las primeras investigadoras en el mundo en comparar la presencia de anticuerpos en los pacientes con malaria, lepra y lupus²⁷⁴. Escribe otros siete artículos más sobre los anticuerpos anti-P ribosomal y en nuestro criterio es la investigadora que más publicaciones tiene en este tópico; dos artículos los publica en 1988, dos artículos en 1989, uno en 1992, y dos artículos en 1994²⁷⁵⁻²⁸⁷. Ha incurrido la doctora Bonfá en la investigación básico-clínica relacionada en el campo de los anticuerpos y para ello ha publicado varios artículos. Pero queremos resaltar un artículo en la revista

Journal Clinical Investigation donde explica algunas de las anormalidades en el sistema de conducción ocasionado por el anti-Ro en corazones de conejo²⁸³ y con Viana y cols²⁷⁹ en la revista *Lupus*, y la asociación del anti-Ro y bloqueo cardíaco en el lupus neonatal. Otros dos artículos, uno sobre anticuerpos anti-cuerpo lúteo para explicar la disfunción ovárica²⁸⁵ y un artículo sobre anticuerpos anti-Ja²⁸⁴ como un marcador de actividad en los pacientes con lupus. Otros trabajos interesantes de la doctora Bonfa están relacionados con la dislipoproteinemia en los pacientes lúpicos²⁸⁸⁻²⁸⁹.

Recientemente las doctoras Bonfá y Borba²⁹⁰ demuestran en un estudio sobre 64 pacientes, las bondades del sulfato de cloroquina a nivel de la dislipoproteinemia de los pacientes con lupus al incrementar los niveles de HDL-C y revertir la síntesis de triglicéridos y VLDL-C inducida por los glucocorticoides.

En la Universidad Federal de Sao Paulo (UNIFESP) Emilia Soto profesora titular de esta Universidad ha publicado algunos artículos sobre los aspectos dermatológicos del lupus y el uso de la talidomida.

Con E. Atra²⁹¹ estudiaron 21 pacientes con manifestaciones dermatológicas ocasionadas por el lupus, que no respondieron a la cloroquina, fotoprotectores y a una dosis de glucocorticoides a una dosis de 0.5 mg/kg de peso y para ello utilizaron talidomida 30 mg/día. Tres pacientes presentaron efectos colaterales, pero 18 pacientes presentaron remisión completa y la dosis de esteroides se redujo de 40.5 mg/día a 17.4 mg/día. Este grupo de la Universidad Federal de Sao Paulo conformado por Emilia Sato, E Atra, IM Meinao, LE Andrade, MB Ferraz, NP Silva, M Gerbase, De Lima, MN Araújo, VP Lourenzi, LP Assis, A Jr Gabriel, AT Masi, JR Carneiro han publicado varios artículos especialmente relacionados con el tratamiento del lupus a base de Talidomida²⁹², Metotrexate²⁹³, Cloroquina²⁹⁴. Además esta escuela ha informado sobre la importancia de los anticuerpos en 25 casos índices de lupus, y sus familiares de primer grado²⁹⁵. Otro trabajo interesante de este grupo está relacionado con la deficiencia de C2 en donadores de sangre y en pacientes con lupus en la población brasileira. Observaron que 11 donadores de sangre y 7 pacientes con lupus tenían una defi-

ciencia de C2Q. Esta mutación simple del gen C2 se asoció al haplotipo A25 B18 DR2275²⁹⁶.

Otro grupo del Brasil, dirigido por la profesora titular Lilian TI Costallat de la Universidad Estadual de Campinas (UNICAMP), con otros investigadores como Chahade, E Sato y LE Andrade²⁹⁷ publicaron en la revista *Lupus*, los aspectos clínicos y de laboratorio de los pacientes en Sao Paulo (Brasil). Con Coimbra, la doctora Costallet²⁹⁸ publicaron los aspectos clínicos y de laboratorio relacionados con la edad en la que se inicia el lupus; en otro trabajo con Quaglioato y Zanardi²⁹⁹ analizan los potenciales evocados en aquellos pacientes con lupus y las manifestaciones neuropsiquiátricas. Con Lorand – Metze y Carvalho los aspectos patológicos del lupus³⁰⁰. Este grupo ha publicado otros trabajos que se mencionan en la bibliografía³⁰¹⁻³⁰⁶.

Otro grupo del Brasil conformado por MB Santiago, V Viana, C Bueno, N Yoshinari, RM Oliveira, W Cossermelli, RF dos Santos, CJ Rodríguez, RM Pereira y EC Mendonca han publicado cinco artículos en revistas brasileras como la Revista Hospital Clínicas de la Facultad de Medicina de Sao Paulo en la que analizan los anticuerpos anti- cardiolipina y la actividad de la enfermedad, la asociación de anti-DNA y anti –cardiolipina en pacientes con lupus, la prueba de la banda lúpica y su correlación con el laboratorio y la nefropatía, lupus en niños y el lupus en hombres³⁰⁷⁻³¹¹.

El grupo conformado por Chapira, Cassia Sucena, Carrazi y Morton Scheinberg analizan su experiencia en relación a la historia natural del lupus en el Instituto de Cáncer “Arnaldo Vieira del Carnavalho”³¹².

Costa Rica

Antonio J. Reginato y Gerald F Falasca en la reunión del grupo de estudio Latinoamericano que se llevó a cabo en el congresos de la ACR en 1991 en Boston, organizaron un encuentro sobre epidemiología de las enfermedades reumáticas en Latinoamérica y en ese encuentro Martín Rodríguez Betancourt informó de un trabajo de Vega - Ortiz sobre 116 pacientes con lupus, en el que se encontró una relación por sexo de 16 casos en mujeres por un varón²⁵³.

Gladel

La idea original de una cohorte de pacientes con lupus eritematoso generalizado del grupo latinoamericano surge en 1996 en el Congreso de Reumatología del Cono Sur y de Argentina por los profesores Donato Alarcón – Segovia y Bernardo Pons Estel. En el inicio de la década de 1980, el profesor Alarcón – Segovia³¹³ tenía la idea de organizar en un texto, la reumatología hispanoamericana. Con el entusiasmo de estos dos profesores (Alarcón – Segovia y Pons Estel) se llevó a cabo una reunión en México en julio de 1997 y a ella asistieron además de los mencionados, Isaac Abadí de Venezuela, Loreto Massardo de Chile, José Fernando Molina de Colombia, Luis Cattoggio de Buenos Aires, Daniel Villalba de Rosario y por México Mari Carmen Amigo, Leonor Barile, Mario Cardiel, Antonio Villa, Ignacio García de la Torre, Juan Miranda, Carlos Abud – Mendoza, Oscar González y Virginia Pascual. Así, de esta manera, se organiza el primer embrión del grupo de cohorte Gladel y se estructura su conformación para el ingreso de los diferentes grupos de los países de Latinoamérica bajo la coordinación y dirección de los profesores Alarcón – Segovia y Pons-Estel.

A continuación se describe lo que es Gladel a través de sus dos gestores Donato Alarcón Segovia y Bernardo A Pons – Estel.

¿Qué sabemos del lupus en Latinoamérica?

Creación de una cohorte multinacional por el grupo latinoamericano de estudio del lupus (GLADEL).

Tanto la prevalencia como las características clínicas del lupus eritematoso sistémico (LES) varían en las diferentes poblaciones del mundo. La literatura proveniente de algunos países del hemisferio norte ha reconocido que la combinación de factores genéticos, socio – demográficos y medio ambientales pueden predisponer a diferentes expresiones fenotípicas de la enfermedad. Estos estudios han demostrado que el LES tiende a afectar en forma más severa a las poblaciones no-blancas, haciendo especial referencia a la raza negra y asiática. Dichas razas presentan una mayor prevalencia de la enfermedad así como también un compromiso más severo de los órganos mayores (riñón, corazón, sistema nervioso cen-

tral y pulmón) y una menor probabilidad de sobrevida³¹³.

El continente latinoamericano está formado por un gran crisol de grupos étnicos con mayoría de mestizos, blancos, negros e indígenas. Por otro lado, también existen una gran variedad de condiciones socio-demográficas que varían de país a país y de región en región. En el caso de Argentina, Chile y Uruguay la inmigración, principalmente de raza blanca, ocurrió a fines de 1800 y a comienzos de 1900 y provino de países europeos (especialmente España e Italia). En México, Belice, Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Panamá, Colombia, Venezuela, Perú, Bolivia y Paraguay, se produjo una importante mezcla racial entre los amerindios y los europeos (especialmente provenientes de España), dando como resultado el mestizo. La inclusión de la raza negra ocurrió principalmente a partir del siglo XVI, con asentamiento en países tales como Brasil, Colombia, Venezuela e Islas del Caribe³¹³.

Como ya se ha mencionado, la literatura proveniente de algunos países desarrollados o industrializados analiza su propia composición étnica y su realidad socio-demográfica. Dicha realidad es significativamente diferente a la de los países en desarrollo, que en su gran mayoría conforman el hemisferio sur, en particular Latinoamérica. Por lo tanto, el marco de referencia conocido hasta el momento proveniente de una realidad totalmente disímil, no es válido para ser aplicado en nuestra población³¹³.

No existen en Latinoamérica estudios epidemiológicos que contemplen la influencia de los factores genéticos y socio-demográficos en la expresión clínica y el pronóstico de la enfermedad. En consecuencia, y con la necesidad de obtener información acerca de las características del LES en esta parte del mundo, se formó en julio de 1997 el "Grupo latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL)". Se diseñó, para tal propósito, un estudio de cohorte incipiente que permitiera un seguimiento prospectivo. En una etapa inicial, se incluyeron 19 centros provenientes de cinco países latinoamericanos: Argentina, Chile, Colombia, México y Venezuela. Los centros fueron seleccionados respetando el siguiente perfil: experiencia en el tema, adecuadas facilidades técnicas y humanas y parti-

cularmente un interés manifiesto de participar en el proyecto de investigación³¹³.

El uso de una base de datos común es esencia a la hora de comparar información proveniente de diferentes centros y/o países. Para crear la cohorte de GLADEL todos los grupos usaron el programa ARTHROS (versión 2.0 y 6.0). ARTHROS es un programa diseñado por un grupo de argentinos, con el objetivo de cubrir el amplio espectro de las enfermedades reumáticas a la vez que pudiera ser usado en la práctica médica cotidiana. La versatilidad de ARTHROS se basa en que está diseñado en plataforma Windows y en que los datos de los pacientes pueden ser incorporados, simplemente, tildando de una listados de manifestaciones evitando de esta manera la pérdida de tiempo que implica escribir. Esta información puede ser exportada / importada vía disco o correo electrónico a otros usuarios en sus propios idiomas. Se elimina así la barrera del lenguaje. Todas las características mencionadas permiten la creación de una red en reumatología, situación óptima a la hora de realizar restudios epidemiológicos multicéntricos y multinacionales³¹³.

Los pacientes incluidos a la cohorte de GLADEL recibieron el diagnóstico de LES por un internista o reumatólogo calificado, hubieran o no completado los criterios del ACR. Con el propósito de crear una cohorte incipiente, sólo se ingresaron pacientes con diagnóstico posterior al 1° de enero de 1996. Para evitar sobre dimensionamientos de algunos centros sobre otros, inicialmente cada grupo incorporó entre un mínimo de 20 y un máximo de 30 pacientes y posteriormente un máximo de un paciente por mes. En todos los casos, las muestras fueron aleatorizadas³¹³.

Luego de cinco meses se obtuvieron datos de 411 pacientes con LES los que fueron presentados en la V Conferencia Internacional de Lupus" (Cancún, 1998). Este análisis preliminar demostró que los datos clínicos y de laboratorios obtenidos fueron similares a los descritos en grandes series de otras partes del mundo, pero también mostró que existen diferencias significativas entre los grupos de blancos y mestizos latinoamericanos, los cuales representaron el 55% y el 43% respectivamente de los grupos étnicos de la cohorte. Los mestizos predominaron

en Chile, Colombia, México y Venezuela y los blancos en Argentina. Los mestizos con LES presentaron un nivel significativamente menor de educación, nivel socioeconómico y cobertura médica, al ser comparados con los blancos. Los mestizos versus los blancos tuvieron significativamente más úlceras orales y nasales (91/225 versus 51/175, RR 1.39, $p < 0.01$), enfermedad renal (110/225 versus 61/175, RR 1.39, $p < 0.01$) y linfopenia (142/225 versus 77/175, RR 2.18, $p < 0.001$) y representaron seis de las siete muertes de la cohorte. Estas diferencias observadas se mantuvieron cuando se compararon los blancos argentinos con los mestizos mexicanos (dos poblaciones más homogéneas). Ese primer informe que compara mestizos y blancos latinoamericanos muestra claramente, que los "Hispanos" con LES no son un grupo homogéneo y que los mestizos con enfermedad renal, úlceras de mucosas y linfopenia, presentan una enfermedad más severa³¹³.

¿Cuál es el futuro de GLADEL? Con el propósito de ampliar el espectro étnico de la población en estudio a pacientes de raza negra e indígena, GLADEL está incluyendo nuevos centros de otros países latinoamericanos. Al momento actual, además de los cinco países de los grupos fundadores, se han incorporado: Brasil, Bolivia, Cuba, Guatemala, Perú y República Dominicana. GLADEL también prevee: la creación de un banco de sueros y una biblioteca de ADN, la realización de estudios HLA en los diferentes grupos étnicos, el estudio junto a la Universidad de Uppsala (Suecia) de familias multicases de LES y finalmente el desarrollo de nuevos proyectos por cada uno de los grupos participantes³¹³.

Esta estrategia desarrollada por GLADEL posibilitará la realización del primer estudio comparativo de LES en Latinoamérica que permita establecer diferencias socio-demográficas, clínico-biológicas y de pronóstico entre los diferentes grupos étnicos. Los resultados que se obtengan aportarán información epidemiológica inédita y propia del continente latinoamericano³¹³.

El presente proyecto representa una importante oportunidad para sentar las bases de futuros estudios cooperativos que permitan seguir avanzando

en el conocimiento del LES y de otras enfermedades reumáticas en esa parte del mundo densamente poblada y con características únicas³¹³.

Existen muchos trabajos sin revisar de algunos países como Brasil, Costa Rica, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Panamá, Cuba y otras islas del caribe, Paraguay, Bolivia y Uruguay. Además, en los países en los que se lograron revisar las diferentes publicaciones, quedaron pendientes muchas, esto nos permite solicitarle a los diferentes países de Latinoamérica que aunemos los esfuerzos, porque Latinoamérica ha producido una excelente información sobre esta enfermedad. A los autores que no mencionamos les pedimos disculpas, pero en muchos foros hemos buscado la manera de que nos envíen la información, lo cual ha sido imposible. Espero que en un futuro cercano, podamos ampliar este informe, ya que el que no conoce su historia está condenado a repetirla como lo expresa el marqués de Santillana.

Referencias

1. Gedding WH. On lupus erythematosus Am J Med Sci 1869; 58: 58-69.
2. Kaposi M. Neue Beiträge zur Kenntnis des lupus erythematosus. Arch Dermatol Syph 1872; 4: 36-79.
3. Allison MJ, Gersztein E, Martínez AJ, Klurfeld DM, Pezzia A. Generalized connective - tissue disease in a mummy from Huari culture (Perú). Bull New York Acad Med 1977; 53(3): 292-301.
4. Aguilar M.C. Sobre la naturaleza y tratamiento del lupus no diatéxico, Tesis Inaugural 1885.
5. Martínez - Osuna P. La reumatología en México. Siglo XIX. Revista Mex Reumatol 1994; 9: 139-142.
6. Carvallo Elizalde V. Revista Extranjera. Tratamiento del Lupus Rev Med Chile 1880; 8: 299-302.
7. Sierra Mendoza L. Hospital de San Vicente de Paúl: Servicio del Profesor Barros Borgoño. Rev. Med Chile 1890; 18: 670-673.
8. Dávila Boza R. Revista Extranjera. Tratamiento del lupus. Rev Med Chile 1892; 20: 527-534.
9. Zegers PR. Revista Extranjera. Tratamiento del lupus por el doctor R. Dávila Boza. Rev Med Chile 1893; 21: 63-73.
10. Seminario C, Pessano J. Cuatro casos clínicos de lupus eritematoso agudo. Sem Med (Buenos Aires) 1930; 2: 721-728.
11. Manifestations of systemic lupus erythematosus. JAMA 1974; 227: 1399-1402.
12. Battagliotti CA, Gentiletti AA, Pons Estel BA. Lupus eritematoso sistémico. Aspectos clínicos y terapéuticos. GB Editores Argentina 2ª edición 1998.
13. Valenzuela Ravest F. Reumatología, Reumáticos y Reumatólogos. Rev Med Chile 1985; 113: 65-73.

63. Rosenberg Hm, Jacobelli S, Vaccarezza A, Sorensen R. Nefropatía lúpica. Correlación clínico - morfológica. *Rev Med Chile* 1976; 104: 425-432.
64. Jacobelli S, Massardo L, Rodríguez G, Rosenbarg H, Rivero S. Análisis de la sobrevida en enfermos con lupus eritematoso generalizado. I. *Rev Med Chile* 1985; 113: 744-750.
65. Massardo L, Jacobelli S, Rodríguez G, Rosenberg H, Rivero S. Sobrevida en enfermos con nefropatía lúpica. II. Factores pronósticos. *Rev Med Chile* 1985; 113: 850-856.
66. Rojas C, Jacobelli S, Massardo L, Rosenberg H, Rivero S. Lupus eritematoso generalizado sin alteraciones en el examen de orina. *Rev Med Chile* 1987; 115: 120-125.
67. Massardo I, Martínez ME, Baró M, Figueroa F, Rivero S, Jacobelli S. Infecciones en el lupus eritematoso generalizado. *Rev med Chile* 1991; 119: 1115-1122.
68. Massardo L, Martínez ME, Jacobelli S, Villarroel L, Rosenberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 1-11.
69. Radrigán F, Massardo L, Castro I, Rosenberg H, Rössler E, Díaz G, Vega J, Orriols M, Flórez JC, Jacobelli S. Seguimiento de pacientes con nefropatía lúpica extramembranosa. *Reumatología* 1995; 11: 67(abstract 28).
70. González B, Elgueta S, Talesnik E, Montaña N, Rodríguez MS, Valenzuela M, Miranda M, Varas M. Lupus eritematoso diseminado en la infancia. Estudio clínico y de sobrevida en 31 casos. *Rev Chil Ped* 1984; 55: 238-244.
71. Jacobelli S, Moreno R, Massardo L, Rivero S, Lisboa C. Inspiratory muscle dysfunction and unexplained dyspnea in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 781-788.
72. Carvallo A, Moreno E. Lupus eritematoso sistémico y embarazo. Experiencia clínica en 57 pacientes. *Rev Med Chile* 1989; 117: 1243-1250.
73. Abumohor P, Cerda C, Neira O, Palma S, Alvarado A, Basualdo J, Bravo M, Guzmán L. Anticuerpos anticardiolipinas en el lupus eritematoso sistémico: prevalencia y asociaciones clínicas. *Rev Med Chile* 1991; 119: 517-523.
74. Massardo L, Jacobelli S, Leissner M, González M, Villarroel L, Rivero S. High - dose intravenous methylprednisolone therapy associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1992; 1: 401-405.
75. Rivero SS, Llorente L, Díaz - Jovanen E, Alarcón - Segovia D. "T Lymphocyte subpopulation in untreated SLE. Variation with disease activity. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 1169-1173.
76. Rivero SJ, Díaz - Jovanen E, Alarcón - Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus, clinical, diagnostic, and prognostic significance "Arthritis diagnostic, an prognostic significance" *Arthritis Rheum* 1978; 21: 295-305.
77. Pincheira R, Bull P, Massardo L, Errázuriz C, Marzolo MP, Bono MR, Jacobelli S, González A. Increased levels of the protooncogen c-rel mRNA in patients with either active or inactive systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995; 4(S2): 84,(abstract).
78. Gutiérrez MA, Molina JF, Jara LJ, García C, Gutiérrez - Ureña S, Cuéllar ML, Gharavi A, Espinosa LR. Prolactin - induced immunuclear cells from systemic lupus erythematosus and normal individual. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 229-235.
79. Gutiérrez MA, Anaya JM, Cabrera GE, Vindrola GE, Espinosa LR. Prolactin a link between neuroendocrine and immune systemic: Its diseases *Rev Rheum* 1994; 61: 261-267.
80. Gutiérrez MA, García ME, Rodríguez JA, Rivero S, Jacobelli S. Hypothelamic - pituitary adenal axis function and prolactin secretion in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1998; 7: 404-408.
81. Patrucco R, Silicani A. Lupus eritematoso diseminado. Estudio clínico inmunológico. *Tribuna Médica* 1968; 48: 32-34.
82. Arana Sialer J. Introducción a las técnicas de inmunofluorescencia. Guía práctica Escuela de Graduados Víctor Alzamora Castro, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima 1966.
83. Jara LJ, Lavalle C, Fraga A, Gómez Sánchez C, Silveira LH, Martínez - Osuna P, Garmain BF, Espinoza LR. Prolactin immunoregulation, and autoimmune diseases. *Sem Arthritis Rheum* 1991; 20: 273-284.
84. Gutiérrez MA, Cabrera GE, Cuéllar ML, Citera G, Silveira LH, Espinoza LR. Prolactin induces autoantibody formation by PBL of normal individual and SLE patients (abst). *Arthritis Rheum* 1993; 36: S197.
85. Jara LJ, Lavalle C, Espinosa LR: Does prolactin have a role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol* 1992; 19: 1333-1336.
86. Jara LJ, Gómez - Sánchez C, Silveira LH, Martínez - Osuna P, Vasey FB, Espinoza LR: Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 222-226.
87. Gutiérrez MA, Molina JF, Jara LJ, Cuellar ML, García C, Gutiérrez - Ureña S, Gharavi A, Espinoza LR: Prolactin and systemic lupus erythematosus: Prolactin secretion by SLE lymphocytes and proliferative (autocrine) activity. *Lupus* 1995; 4: 348-352.
88. Alarcón GS. Quantitative variation of LE factor. Morphological correlation. An Experimental study (Thesis). Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, 1967.
89. Alarcón GS, Calderón JL: Sensitivity and specificity of the American Rheumatism Association criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Acta Med Per* 1975; 4: 35.
90. Alarcón GS, Manrique R: Validity of the antinuclear antibody and LE cell tests in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Acta Med Per* 1975; 4: 116.
91. Castañeda O, Alarcón GS, González del Riego M, Situ O: Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Acta Med Per* 1980; 7: 53-56.
92. Castañeda O, Alarcón GS, González del Riego M, Situ O: Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Acta Med Per* 1980; 7: 53-56.
93. Castañeda L, Calvo A, Situ O, Alarcón GS, Castañeda OJ: Corticosteroids versus combined treatment (CS plus cytotoxics) in lupus nephritis. Peruvian meeting of nephrology, September, Lima Perú, 1984.
94. Alarcón GS, Sams WM, Barton DD, Reveille JD: Bullous lupus erythematosus rash worsened by dapsone treatment (letter). *Arthritis Rheum* 1984; 27: 1071-1072.
95. Bastian HM, Lindgren AM, Alarcón GS: Scabies infestation mimicking systemic lupus erythematosus in an adolescent girl (letter). *Am J Med* 1997; 102: 305-306.
96. Alarcón GS, Roseman J, Bartolucci AA, Friedman AW, Moulds JM, Goel N, Straaton KV, Reveille JD, for the lumina study group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1173-1180.

97. Reveille JD, Moulds JM, Ahn Ch, Friedman AW, Baethge B, Roseman J, Straaton KV, Alarcón GS. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1161-1172.
98. Zonana - Nacach A, Roseman JM, Mc Gwin Jr G, Friedman AW, Baethge BA, Reveille JD, Alarcón GS, for the lumina study group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus* 2000; 9: 101-109.
99. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, McGwin Jr G, Bartolucci AA, Roseman JM, Reveille JD for the lumina study group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III Acompanion of characteristic in the natural history of the lumina cohort. *Lupus* 1999; 8: 197-209.
100. Friedman AW, Alarcón GS, MC Gwin Jr, Straaton KV, Roseman J, Goel N, Reveille JD for the lumina study group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups IV factors associated with self - reported functional outcome in a targe cohort study. *Arthritis Care Research* 1999; 12: 256-274.
101. Alarcón GS, Rodríguex JL, Benavides G, Brooks K, Kurusz H, Reveille JD, for the lumina study group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic group V. Acculturations health - related attitudes and behaviors, and disease activity in hispanic patients. *Arthritis care Research* 1999; 12: 267-274.
102. Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wang Z, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian H, Kimberly RP, Zhou T. Cutting Edge: Arole for B Lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunology* 2001; 166: 6-10.
103. Brook K, Fessler BJ, Bastian H, Alarcón GS. Sociocultural Issues in Clinical Research. *Arthritis Care Research* 2001; 45: 203-207.
104. Alarcón GS, McGwin Jr G, Bastian HM, Roseman J, Lisse J, Fessler BJ, Friedman AW, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VIII. Predictors of early mortality in the lumina cohort. *Arthritis Care Research* 2001; 45: 191-192.
105. Orellana Meléndez E. Determinación de morbimortalidad de pacientes con lupus eritematoso sistémico en Guatemala. Universidad Francisco Marroquín. Facultad de Medicina Guatemala, junio de 1989.
106. Samayoa EA, Cáceres J, Beber R, Montenegro P. Lupus eritematoso sistémico, experiencia con 181 pacientes. Sección de Reumatología Hospital General San Juan de Dios, enero de 1994.
107. Patarroyo ME, Chalem F, Alvarado H. Lupus eritematoso sistémico: Clases y subclases de anticuerpos antinucleares y su relación con la actividad antigamaglobulina. *Acta Méd Colomb* 1977; 2(4): 223-39.
108. Caraballo García LR, García M LF, Molina J, Medina ME. Poblaciones de linfocitos y anticuerpos linfocitotóxicos. *Tribuna Médica* 1979; 59: 37-43.
109. Statsny P, Zif M. Antibodies against cell membrane constituents in SLE and related diseases. I cytotoxic effects of serum of patients with lupus erythematosus for alogenic and for autologous lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1971; 8: 543-541.
110. Mittal KK, Rossen RD, Sharp JT, Lidsky MD, Butter WT. Lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nature* 1970; 225: 1255-1269.
111. Molina J, Dubois EL, Bilitch M, Bland SL, Friou GJ. Procainamide - Induced serologic changes in Asymptomatic patients. *Arthritis Rheum* 1969; 12: 608-613.
112. Agudelo CA, Schumacher HR, Glick JH, Molina J. Non - Hodgkin's Lymphoma in systemic lupus erythematosus. Report of 4 cases with ultrastructural studies in 2. *J Rheumatol* 1981; 8: 69-78.
113. Cammarata HJ, Rodnan GP, Jensen WN. Systemic rheumatic disease and malignant lymphoma *Arch Intern Med* 1963; 111: 330-337.
114. Talal N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1964; 36: 529-540.
- 114A. Valle RR, Eaton R, Schnneider G, Schur P. Complement activation by antibodies to DNA in systemic lupus erythematosus measured by enzyme immunoassay. *Clin Immunol Immunopathology* 1985; 34: 345-354.
- 114B. Fronek Zdenka, Valle RR, Eaton RB, Schur PH. The relationship between Sm and Rnp antigens. *Clinical Immunology Immunopathology* 1986; 41: 91-107.
115. Núñez DC, Ruiz CY, Barrera N, Restrepo JF, Sánchez A. Prevalencia de anticuerpos antinucleares en un grupo de adultos sanos residentes en Santafé de Bogotá. *Acta Med Colombiana* 1995; 20: 163-168.
116. Restrepo JF, Guevara S, Peña M, Lizarazo H. Lupus eritematoso sistémico. Características clínicas serológicas de 106 pacientes. *Acta Med Colombiana* 1992; 17: 13-27.
117. Castro M, Murillo CO, Consuegra HMI, Albornoz B, Consuegra ZJ. Manifestaciones cardiovasculares del lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Cardiol*. Dic 1991; 3(9): 518.
118. Páez - Castellanos JH, Badillo Liubinus FG. Lupus eritematoso sistémico: Análisis de 52 casos del hospital Universitario Ramón González Valencia. *Med UIS*, 1991; 5: 30-37.
119. Caballero Uribe CV, Torrenegra A, Meléndez M, Durante Y, Romero O, Navarro E, Romero R, González M, Barrera C. Características clínico - epidemiológicas del lupus eritematoso sistémico en los hospitales de tercer nivel de Barranquilla. *Salud Uninorte* 1997; 12: 9-12.
120. Molina FJ, Drenkard C, Molina J, Cardiel MH, Uribe O, Anaya JM, Gómez LJ, Felipe O, Ramírez LA, Alarcón - Segovia D. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 latin American patients. *Medicine* 1996; 75: 1-7.
121. Molina JF, Molina J, García C, Gharavia AE, Wilason WA, Espinoza LR. Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: A comparative study between Africa, American and Latin American *Lupus* 1997; 6: 63-67.
122. Molina JF, Gutiérrez - Urena S, Molina J, Uribe O, Richard SS, Ceulaer CH. Variability of anticardiolipic populations of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol* 1997; 24: 291-6.
123. Molina JF, Gutiérrez S, Espinosa LR, Gedalia A, Malagón C, Uribe O, Molina J. Child hood- onset' SLE in 155 patients: A comparative study between african, americans and Latin American. *Arthritis Rheum* 1995; 38: (suppl: S263).
124. Molina JF, Molina J, Gutiérrez S, Uribe O, García C, Ristea R, Gharavi A, Scopelitis E, McGrath H, Wilson W, Espinoza LR. Deforming arthropathy of the hards (Jaccoud's) in systemic lupus erythematosus: An independent subset of SLE. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (Suppl): S 347.
125. Molina JF, McGrath H Jr. Long - term UV - Ray irradiation in SLE. *Arthritis Rheum* 1995; 38(suppl): S303.
- 125A. Ramírez LA, Of de la Cruz, Uribe O. Manejo del LES severo con bolos semanales de ciclofosfamida. *Acta Med Colombiana* 1994; 19 (S: 259).
126. Molina JF, Correa P, Gómez JA, Molina J, Anaya JM. Polimorfismo de genes TAP1 y TAP2 en pacientes con lupus

161. Aillievi A, Tangari N, Ferro H, Camera A. Transverse myelitis and systemic lupus erythematosus. A case report. *Medicina B Aires* 1991; 51(4): 351-354.
162. Casellas AM, Prat A, Llera A, Manni J, Boveris A, Sarano JF. Increased superoxide production by polymorphonuclear leukocytes in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1991 Sep - Oct; 9(5): 511-514.
163. Scali JJ, Barcena P, Visentini S, Salomon J, Morales E. Hyperprolactinemia, uveitis, and systemic lupus erythematosus: clinical immunological correlation. *Ann N Y Acad Sci* 1999 Jun 22; 876: 378-382.
164. Ferro H, Roel JE, Lanton J, Grassi DG, Korin J. Thromboticthrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. Three cases presenting simultaneously. *Medicina B Aires* 1999; 59(6): 739-742.
165. Hubscher O, Carrillo D, Reichlin M. Congenital heart block and subsequent connective tissue disorder in adolescence. *Lupus* 1997; 6(3): 283-284.
166. Bellomio B, Spinler A, Lucero E, y col. Systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentina. A multicenter study. *Lupus* 2000; 9(5): 377-381.
- 166A. Sarano JF, Said P, Llera A, et al. Reacciones inflamatorias neutrófilo-dependientes en lupus eritematoso sistémico. *Medicina (Buenos Aires)* 1989; 49: 113-118.
- 166B. Said P, Sarano J, Manni JA, Casellas AM. Reactividad del receptor CR1 en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 21-25.
167. Fassio GA, Tanca Morengo J. El lupus eritematoso diseminado considerado como enfermedad general. *Gaceta Médica (Gquil)* 1950; 1: 1-16.
168. Tanca Marengo J. Colagenopatía en general y lupus eritematoso diseminado. *Gaceta Médica (Gquil)* 1959; 14.
169. Espinoza J, Terán R, Páez J. Un caso de lupus eritematoso sistémico. *Rev Med IESS* 1982; 6: 29-60.
170. Proaño C, Iturralde F. Tromboembolia pulmonar como primera manifestación de lupus eritematoso sistémico. *Banco de Inf FCM* 1988; ECI.1/4923.
171. Luna - Yépez E, Muriel: Lupus Eritematoso Sistémico: análisis de 20 casos, Hospital Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Quito. *Rev Ecu Med* 1988; 23: 71-83.
172. Zurita L, Casing F, Moreno M. Diferente prevalencia de anticuerpos antinucleares en población normal y consumidores de drogas antituberculosas utilizando hígado de rata o células Hep - 2 como sustrato. *Rev Med Hospital Luis Vernaza* 1988; 1: 18-23.
173. Zurita L, Moreno M: Influencia de las variedades climáticas sobre la actividad del lupus. *Medicina de Hoy* 1989; 23: 9-12.
174. Merlo P. Perfil clínico y laboratorio del lupus eritematoso sistémico en Quito - Ecuador. *Reumatología al día* 1995; 2: 6-8.
175. Zurita Gavilanes L, Rios Acosta C, Moreno Álvarez M. Características clínicas e inmunológicas de 107 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatología al día* 1995; 2: 11-15.
176. Robles - Gil J. Cuadro clínico del lupus eritematoso diseminado. *Gac Med México* 1954; 84: 35-41.
177. Robles - Gil J. Lesiones cardíacas en algunas enfermedades reumáticas. *Arch Inst Card Mex* 1948; 18: 774-780.
178. Badui E, García - Rubi D, Robles E, Jiménez J, Jual L, Deleze M, Díaz A, Mintz G. Cardio vascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients angiography 1985; 431-441.
179. Alarcón - Segovia D. Salvador Zubirán y el inicio del departamento de inmunología y reumatología. En Salvador Zubirán 1898-1998. Tomo IV. El Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán: Pasado, presente y futuro. Colección conmemorativa. Impreso en México 1998; pp249-260.
180. Alarcón - Segovia D, Fishbein E, Betancourt VM. "Antibodies to nucleoprotein and to hydrazine altered soluble nucleoprotein in tuberculosis patients receiving isoniazid". *Clin Exp Immunol* 1969; 5: 429-437.
181. Alarcón - Segovia D, Fishbein E, Alcalá H, Olguín Palacios E, Estrada Parra S, "The range specificity of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus". *Clin Exp Immunol* 1970; 6: 557-571.
182. Alarcón - Segovia D, Fishbein E, Alcalá H. "Isoniazid acetylation rate and development of antibodies isoniazid treatment". *Arthritis Rheum* 1971; 14: 748-752.
183. Alarcón - Segovia D, Fishbein E, Reyes PA, Díes H, Shwasky A, "Antinuclear antibodies in patients on anticonvulsant therapy". *Clin Exp Immunol* 1972; 12: 39-47.
184. Alarcón - Segovia D, Ruiz Argüelles A, Fishbein E. "Antibodies to nuclear ribonucleoprotein penetrates live in human mononuclear cells through Fc receptors". *Nature* 1978; 271: 67-69.
185. Alarcón - Segovia D, Ruiz Argüelles A, Fishbein E. "Antibodies penetration into living cells. I. Intranuclear immunoglobulin in peripheral blood mononuclear cells in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus". *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 364-375.
186. Alarcón - Segovia D, Ruiz Argüelles A, Llorente L. "Antibody penetration into living cells. II. Anti-ribonucleoprotein IgG penetrates into T lymphocytes causing their deletion and the abrogation of suppressor function". *J Immunol* 1979; 122: 1855-1862.
187. Palacios R, Alarcón - Segovia D, Llorente L, Rufz - Argüelles A & Díaz - Jouanen E. "Human post-thymic precursor cells in health and disease. 1. Characterization of the autologous rosette-forming t cells as post-thymic precursors". *Immunology* 1981; 42: 127-135.
188. Alarcón - Segovia D, Palacios R. "Differences in immunoregulatory T cell circuits between diphenylhydantoin - related and spontaneously occurring systemic lupus erythematosus". *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1086-1092.
189. Alarcón - Segovia D, Llorente L, Fishbein E, Díaz Jouanen E. "Abnormalities in the content of nucleic acids of peripheral blood mononuclear cell from patients with systemic lupus erythematosus". *Arthritis Rheum* 1982; 25: 304-317.
190. Alarcón - Segovia D, Alcocer Varela J, Díaz - Jouanen E. "The connective tissue diseases as disorders of immune regulation". *Clinics in Rheumatic Diseases* 1985; 11: 451-469.
191. Alcocer - Varela J. El departamento de inmunología y reumatología en los últimos 18 años. En Salvador Zubirán 1898 - 1998. Tomo IV. El Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán: Pasado, presente y futuro. Colección conmemorativa. Impreso en México 1998; pp. 261-283.
192. Alcocer - Varela J, Alarcón - Segovia D. Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1982; 69: 1388-1394.
193. Alcocer - Varela J, Laffón A, Alarcón - Segovia D. Defective monocyte production of and T lymphocyte response to

- interleukin-1 in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1984; 55: 125-131.
194. González Amaro R, Alcocer Varela J, Alarcón - Segovia D. "Natural killer cell activity in dermatomyositis - polymyositis", *J Rheumatol* 1987; 14: 307-310.
 195. González Amaro R, Alarcón - Segovia D, Alcocer-Varela J, Díaz de León L, Rosenstein Y. "Mononuclear cell-fibroblast interactions in scleroderma". *Clin Immunol & Immunopathol*, 1988; 46: 412-420.
 196. Martínez Cordero E, Alcocer-Varela J, Alarcón - Segovia D. "Stimulating and differentiation factors for human by lymphocytes in systemic lupus erythematosus". *Clin Exp Immunol* 1986; 65: 598-604.
 197. Alarcón - Segovia D, Abud - Mendoza C, Díaz - Jouanen E, Iglesias A, De los Reyes V, Hernández - Ortiz J. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15: 65-69.
 198. Abud - Mendoza C, Díaz - Jouanen E, Alarcón - Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus: occurrence without hemoptysis *J. Rheumatol* 1985; 12: 558-561.
 199. Granados J, Vargas Alarcón G, Andrade F, Melín Aldana H, Alcocer-Varela J, Alarcón - Segovia D. "The role of HLA-DR alleles and complotypes through the ethnic barrier in systemic lupus erythematosus in mexican" *Lupus* 1996; 5: 184-189.
 200. Granados J, Vargas-Alarcón G, Drenkard C, Andrade F, Melín Aldana H, Alcocer Varela J, Alarcón - Segovia D. "Relationship of anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome to HLA-DR7 in mexican patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 1997; 6: 57-62.
 201. Alarcón - Segovia D, Sánchez Guerrero J. "Primary antiphospholipid syndrome" *J Rheumatol* 1989; 16: 482-488.
 202. Drenkard C, Sánchez Guerrero J, Alarcón - Segovia D. "Fall in antiphospholipid antibody at time of thrombo occlusive episodes in systemic lupus erythematosus". *J Rheumatol* 1989; 16: 614-617.
 203. Alarcón - Segovia D, Cardiel MB, Reyes E. "Antiphospholipid arterial vasculopathy". *J Rheumatol* 1989; 16: 762-767.
 204. Delezé M, Alarcón - Segovia D, Valdés Macho E, Oria CV, Ponce de León S. "Relationship between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in patients with systemic lupus erythematosus and apparently healthy women". *J Rheumatol* 1989; 16: 768-772.
 205. Alarcón - Segovia D, Sánchez Guerrero J. "Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome". *J Rheumatol* 1989; 16: 1359-1361.
 206. Alarcón - Segovia D, Delezé M, Oria CV, Sánchez Guerrero J, Gómez Pacheco L, Cabiedes J, Fernández L, Ponce de León S. "Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients". *Medicine* 1989; 68: 353-365.
 207. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón - Segovia D, "Hemolytic anemia related to an IgM autoantibody to phosphatidylcholine that binds in vitro to stored and to bromelain human erythrocytes". *Autoimmunity* 1990; 3: 773-787.
 208. Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Argüelles A, Alarcón - Segovia D, Drenkard C, et al: "Natural anticoagulants in systemic lupus erythematosus. Deficiency of protein s bound to C4bp associates with recent history of venous thromboses, antiphospholipid antibodies, and the antiphospholipid syndrome". *J Rheumatol* 1991; 18: 552-558.
 209. Alarcón - Segovia D, Pérez Vásquez ME, Villa AR, et al. "Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus". *Seminars in Arthritis and Rheum* 1992; 21: 275-286.
 210. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón - Segovia D, Sánchez Guerrero J, "Phospholipid specificity and requirement of β_2 glycoprotein-1 for reactivity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome". *J Autoimmunity* 1992; 5: 787-801.
 211. Alarcón - Segovia D, "Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome". *J Rheumatol* 1992; 19: 1778-1781.
 212. Drenkard C, Villa AR, Alarcón - Segovia D, Pérez Vásquez ME. "Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus". *J Rheumatol* 21: 1067-1072.
 213. Cabiedes J, Cabral AR & Alarcón - Segovia O. "Identification of four subpopulations of Ig anticardiolipin antibodies in patients with primary antiphospholipid syndrome on the basis of their requirement of β_2 -glycoprotein-1 and their unmasking by heat". *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 123-127.
 214. Cabral AR, Cabiedes J, Alarcón Segovia D. "Antibodies to phospholipid free β_2 -glycoprotein-1 in patients with primary antiphospholipid syndrome". *J Rheumatol* 1995; 22: 1894-1898.
 215. Cabiedes J, Cabral AR, Alarcón - Segovia D. "Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti- β_2 -glycoprotein -I than with antiphospholipid antibodies". *J Rheumatol* 1995; 22: 1899-1906.
 216. Cabral AR, Amigo MC, Cabiedes J, Alarcón - Segovia D. "The primary antiphospholipid / cofactor syndroms: a primary variant with antibodies to β_2 -glycoprotein-I but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays". *Am J Med* 1996; 101: 472-481.
 217. Llorente L, Richaud Patin Y, Fidor R, Alcocer-Varela J, Wijdenes J, et al. "In vivo production of interleukin-10 by non-T cells in rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus". *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1647-1655.
 218. Llorente L, Zou W, Levy Y, Richaud - Patin Y, Wijdenes J, et al. "Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus". *J Exp Med* 1995; 181: 839-844.
 219. Llorente L, Richard - Patin Y, García - Padilla C, Clare E, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin - 10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1790-1800.
 220. Johansson C, Castillejo - Lpez C, Johanneson B, Suenungsson E, Gunnarson I, Frostegard J, Sturfelt G, Truedsson L, Löfstroöm B, Alcocer - Varela J, Lundberg I, Gyllenstein UB, Alarcón - Segovia D, Alarcón - Riquelme ME. Association analysis with microsatellite and SNP markers does not support the involvement of Bcl-2 in systemic lupus erythematosus in Mexican and Swedish patients and their families. *Genes and Immunity* 2000; 1: 380-385.
 221. Guzmán J, Cardiel MH, Arce - Salinas A, et al. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus.

- Prospective validation of 3 clinical indice. *J Rheumatol* 1992; 19: 1551-1558.
222. Sánchez – Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Post use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 804-808.
 223. Sánchez – Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 430-431.
 224. Fraga A, Mintz G. Splinter hemorrhage in SLE. *Arthritis Rheum* 1966; 9: 648-651.
 225. Fraga A, Mintz G, Orozco J, Orozco JH. Sterility and fertility rates, fetal wastage and maternal morbidity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1974; 1: 293-301.
 226. Frajman M, Díaz – Jouanen E, Alcocer – Varela J, Fishbein E, Guevara M, Alarcón – Segovia D. Effect of pregnancy on functions of circulating T cells from patients with systemic lupus erythematosus correction of T-cell suppression and antologous mixed – lymphocytes responses. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 29: 94-102.
 227. Lavallo C, Loyo E, Paniagua R, Bermúdez JA, Herrera J, Graef A, Navarrete R, González – Bárcenas D, Fraga A. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1985; 28: suppl S38.
 228. Mintz G, Gutiérrez G, Deleze M, Rodríguez E. Contraception with progestagens in systemic lupus erythematosus. *Contraception* 1984; 30: 29-33.
 229. Mintz G, Gutiérrez G. Results of a prospective multidisciplinary approach to pregnancy in SLE Abstract F71. XVI International Congress of Rheumatology, Sidney, Australian 1985.
 230. Mintz G, Fraga A. Arteritis in systemic lupus erythematosus. *Arch Inter Med* 1965; 116: 55-61.
 231. Mintz G, Galindo LF, Fernández – Díez J, Jiménez FJ, Robles Saavedra E, Enríquez – Casillas RD. Acute massive pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1978; 5: 39-44.
 232. Lavallo C, Rojas – Espinoza O, Nova L, Mendoza R. Intrinsic endocytic function of polymorphonuclear leukocytes in systemic lupus erythematosus. *Arch Invest Med (Mex)* 1984; 15: 35-40.
 233. Jara-Quezada LJ, Graef A, Lavallo C. Prolactin and gonadal hormones during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18: 349-353.
 234. McMurray RW, Keisler D, Walker SE. Hyperprolactinemia accelerates disease activity in the male. NZB/W mouse model of SLE (abstr). *Arthritis Rheum* 1991; 34: S163.
 235. McMurray RW, Hoffman RW, Walker SE. In vivo prolactin manipulations alters in vitro IL-2-4, and IFN mRNA levels in female B/W mice (abstr). *Clin Res* 1991; 39: 734 A.
 236. McMurray RW, Keisler D, Izui S, Hoffman RW, Walker SE. Postpartum (PP) disease activity in the female B/W mouse model of SLE (abstr). *Arthritis Rheum* 1991; 34: S163.
 237. Lavallo C, Loyo E, Paniagua R, Bermúdez JA, Graef A, González – Bárcena D, Fraga A. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987; 14: 268-272.
 238. Walker S, Jara L. Special Issue Prolactin In SLE. *Lupus* 1998; 7: 371-427.
 239. Medina F, Ayala A, Jara L, Becerra Magdalena, Miranda JM, Fraga A. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: The importance of early laparotomy. *Am J Med* 1997; 102: 100-105.
 240. Herrera – Esparza R, Avalos – Díaz E, Moreno – Rodríguez J. Biología de los anticuerpos antinucleares. Universidad Autónoma de Zacatecas. Impreso en México 1997.
 241. Bori Segura G. Principales enfermedades reumáticas en México. Aspectos epidemiológicos e impacto socioeconómico. *Rev Mex Reumatol* 2000; 15: 183-201.
 242. Castillo J, Naranjo A, Peña A, et al. Mortalidad por lupus eritematoso, experiencia de 44 años *Rev Mex Reumatol* 1989; 4(1): 6 (No.16).
 243. Amigo MC, García – Torres R, Robles M, Bochicchio T, Reyes PA. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1181-1185.
 244. Amigo MC, Khamashta MA. Antiphospholipid Hughes Syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Dis Clinics North Amer* 2000; 26: 331-348.
 245. Amigo MC, García – Torres R. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. In: Hughes syndrome MA, Khamashta Editor. Springer. London, 2000 pp 70-81.
 246. Miranda JM, García – Torres R, Lara LJ, Medina F, Cerbera H, Fraga A. Renal biopsy of systemic lupus erythematosus: Significance of glomerular thrombosis analyses of 108 cases. *Lupus* 1994; 3: 25-29.
 247. Alarcón – Segovia D, Tumlin J, Furie R, Mc Kay J, Cardiel M, Linnik M, Hepburn B. SLE Trial shows fewer renal failures in L JP 394- treated patients with high affinity antibodies to LJP 394: 90 or trial results. *Lupus* 2001; 10(suppl): S 94.
 248. Plunkett ML, Iverson GM, Crisologo J et al. L PJ 394: A novel clinical candidate for the treatment of lupus nephritis. *Lupus* 1995; 4: 99-103.
 249. Weisman MH, Bluestein HG, Berner CM, de Haan HA. Reduction in circulating dsDNA antibody titer after administration of lup 394 J. *Rheumatol* 1997; 24: 314-317.
 250. Leañós – Miranda A, Chávez – Rueda KA, Blanco- Favela F. Biologic activity and plasma clearance of prolactin – IgG complex in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumat* 2001; 44: 866-875.
 251. Leañós – Miranda A, Pascoe D, Fraga A, Blanco Favela. Anti-prolactin autoantibodies in systemic lupus erythematosus patients with associated hyperprolactinemia. *Lupus* 1998; 7: 398-403.
 - 251A. Sánchez –Guerrero J, González-Pérez M, Durán Carbajal M, Lara-Reyes P, Bahena-Amezcu S, Gravioto MC. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on disease activity in postmenopausal patients with SLE. *Arthritis Rheum* 2001; 449 Supple. Abstract 1261. pp S 263.
 252. Abadí I, González H. Epidemiología del lupus eritematoso sistémico, la experiencia venezolana. *Rev Asoc Colomb de Rheum* 1999; anuario; 17-22.
 253. Reginato A S, Falasca G F. Connective tissue diseases in latin America 55 th Annual meeting of the American college of Rheumatologia Boston 1991.
 254. Venezuela's network of Rheumatic Disease units grew from master plan for Geographic Coverage of Nation PANLAR. *Bulletin Vol. 7 No 2*.
 255. Abadí A I, González M N. Epidemiología del lupus eritematoso sistémico en Venezuela. *Archivos de Reumatología* 1993; 4(1): 8-15.

- (published erratum appears in *Arthritis Rheum* 1988 Sep; 31(9): 1203). *Arthritis Rheum* 1988; 31(6): 697-701.
288. Borba EF, Bonfá E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1997; 6: 533-540.
 289. Borba EF, Santos RD, Bonfá E, Vinagre CG, Pileggi FJ, Cossermelli W, Maranhao RC. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus (see comments). *J Rheumatol* 21(2): 220-3, 1994 Feb. Comment in: *J Rheumatol* 1996; 23: 194-196.
 290. Borba EF, Bonfá E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001; 28: 780-785.
 291. Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 487-493.
 292. Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, Andrade LE. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras* 1988; 44: 289-293.
 293. Cameiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 1275-1279.
 294. Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, Ferraz MB, Atra E. Division of Rheumatology, Escola Paulista de Medicina Universidade Federal de Sao Paulo, Brazil. *Lupus* 1996; 5: 237-244.
 295. Sato EI, Atra E, Gabriel A Jr, Masi AT. Systemic lupus erythematosus: a family study of 25 probands. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 455-461.
 296. Araújo MN, Silva NP, Andrade LE, Sato EI, Gerbase - DeLima M, Leser PG. C2 deficiency in blood donors and lupus patients: prevalence clinical characteristics and HLA-associations in the Brazilian population. *Lupus* 1997; 6: 462-466.
 297. Chahade WH, Sato EI, Moura JE Jr, Costallat LT, Andrade LE. Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview 1995; 4: 100-103.
 298. Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory aspects related to age at disease onset. *Clin Exp Rheumatol*; 1994; 12: 603-607.
 299. Costallat LT, Quagliato EM, Zanardi VA. Evoked potentials in the assessment of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus (setter). *Clin Rheumatol*; 1997; 16: 217-219.
 300. Lorand-Metze I, Carvalho MA, Costallat LT. Morphologie des knochenmarks bei systemischen Lupus erythematoses. *Pathologie* 1994; 15: 292-296.
 301. Marini R, Costallat LT. Young age at onset, renal involvement and arterial hypertension are of adverse prognostic significance in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Rheum Engl* 1999; 66: 303-309.
 302. Costallat LT, Ribeiro CC, Annichino - Bizzacchi JM. Antithrombin, protein S and protein C and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Sangre* 1998; 43: 345-348.
 303. Vilarinho ST, Costallat LT. Evaluation of the hypothalamic-pituitary - gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus (see comments). *J Rheumatol* 1998; 25: 1097-1103.
 304. Cannavan FP, Costallat LT, Bertolo MB, Rossi CL, Costa SC. False positive IgM antibody tests for human cytomegalovirus (HCMV) in patients with SLE (letter). *Lupus* 1998; 7: 61-62.
 305. Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus in 18 Brazilian males: clinical and laboratory analysis. *Clin Rheumatol* 1993; 12: 522-525.
 306. Costallat LT, de Oliveira RM, Santiago MB, Cossermelli W, Samara AM. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: the value of anticardiolipin, antigangliosides and antigalactocerebroside antibodies. *Clin Rheumatol* 1990; 9: 489-497.
 307. Santiago MB, Viana V, Bueno C, Yoshinari N, de Oliveira RM, Cossermelli W. Anticardiolipin antibodies and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1990; 45: 167-170.
 308. De Oliveira RM, Bueno C, Viana VS, Yoshinari NH, Cossermelli W, Santiago MB. Association of anti-DNA and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1989; 44: 73-75.
 309. Dos Santos RF, Santiago MB, Yoshinari NH, Rodrigues CJ, Cossermelli W. Teste cutaneo de imunofluorescencia direta no lupus eritematosos sistemic. Correlação com estadio clinico da doença, alterações laboratoriais e nefropatia. *Rev Hosp. Clin Fac Med Sao Paulo* 1988; 43: 197-200.
 310. Pereira RM, Santiago MB, Yoshinari NH. Lupus eritematoso sistêmico em crianças (LES). *Rev Hosp. Clin Fac Med Sao Paulo* 1987; 42: 155-158.
 311. Santiago MB, Pereira RM, Yoshinari NH, de Mendoza EC. Lupus eritematoso sistêmico no sexo masculino. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1986; 41: 121-123.
 312. Chapira EP, Cassia Sucena R, Carrazai AM, Scheinberg MA. A História Natural do lupus eritematoso sistêmico: experiencia do Instituto do Cancer "Arnaldo Vieira de Carvalho". *Rev Paul Med* 1990; 108: 17-22.
 313. Pons - Estel B, Alarcón - Segovia D. ¿Qué sabemos del lupus en Latinoamérica? Creación de una cohorte multinacional por el grupo latinoamericano del estudio del lupus Gladel. *Revista Mexicana de Reumatología* 2001; 16: 105-108.