ARTÍCULO ORIGINAL

FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DE NEFRITIS LÚPICA CLASE IV EN MUJERES CON DEBUT DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ATENDIDAS EN UN HOSPITAL DE LIMA

Ernesto Zavala-Flores[a], Sergio Goicochea-Lugo[b], David Loja-Oropeza[c], Alfredo Berrocal-Kasay[d]

[a] Médico residente de Inmuno-Reumatología. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.
[b] Médico cirujano. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.
[c] Médico internista. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú.
[d] Médico reumatólogo. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

Correspondencia
Ernesto Zavala Flores

Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Facultad de Medicina Humana.
Honorio Delgado, San Martin de Porres
Lima, Perú

Correo electrónico:
m23tumba@gmail.com

RESUMEN

La nefritis lúpica es la causa principal de morbimortalidad del lupus eritematoso sistémico (LES), se estima en un 60-70% de los pacientes, incrementando el riesgo de muerte de 3 a 4 veces.

Objetivos: Identificar los factores asociados al desarrollo de nefritis lúpica clase IV en mujeres quienes debutaron con la enfermedad durante su primer año.

Material y métodos: Es un estudio de cohortes retrospectivo. Se estudiaron 129 pacientes con diagnóstico de LES atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo 2010-2013. Se hizo un seguimiento de un año, durante el cual se evalúo el desarrollo positivo y negativo de la nefritis lúpica. Posteriormente, se compararon las manifestaciones clínico-laboratoriales de ambos grupos.

Resultados: De los 129 pacientes con LES, 51 desarrollaron nefritis lúpica y 78 no lo hicieron, se encontró que las manifestaciones hematológicas (anemia 56,5%), generales (fiebre 38,7%) y articulares (artralgia 53,4%), fueron las variables clínico-laboratoriales más frecuentes al debut de LES. Los pacientes que presentaron anemia (p<0,001; RR:4,30; IC:1,81-10,21), leucopenia (p<0,012; RR:4,25; IC:1,36-13,25) y pleuritis (p<0,041; RR:2,72; IC:1.04-7,13) evidenciaron mayor riesgo de desarrollar nefritis lúpica; mientras los que presentaron fiebre (p<0,012; RR:0,28; IC:0,10-0,75), menor riesgo.

Conclusiones: Se evidenciaron a la anemia, leucopenia y pleuritis como factores de riesgo para el desarrollo de nefritis lúpica dentro del primer año posterior al debut de LES.

PALABRAS CLAVE: Nefritis lúpica, signos y síntomas, lupus eritematoso sistémico (Fuente: DeCs BIREME).

SUMMARY

Lupus nephritis (NL) is the main cause of morbidity and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE), it is estimated that it occurs in 60-70% of patients with SLE increasing the risk of death 3 to 4 times. Objectives: To identify factors associated with the development of class IV NL in women with SLE debut during the first year of the disease. Material and methods: retrospective cohort study. 129 patients with a diagnosis of SLE treated at the National Archbishop Loayza Hospital period 2010-2013 were studied, a one-year follow-up was carried out during which the development or not NL was evaluated. Subsequently, the clinical-laboratory manifestations of both groups were compared. Results: Of the 129 patients with SLE, 51 developed NL and 78 did not, it was found that hematological (anemia 56.5%), general (fever 38.7%) and joint manifestations (arthralgia 53.4%), they were the most frequent clinical laboratory variables at the debut of SLE. Patients who presented anemia (p<0.001; RR:4.30; CI:1.81–10.21), leukopenia (p<0.012; RR:4.25; CI:1.36-13.25) and pleurisy (p<0.041; RR:2.72; CI:1.04-7.13) showed a higher risk of developing NL, while those with fever (p<0.012; RR:0.28; CI: 0.10-0.75), lower risk of developing NL. Conclusions: the results of the study showed that anemia, leukopenia and pleuritis are risk factors for the development of NL within the first year after the debut of SLE.

KEYWORDS: Lupus nephritis, signs and symptoms, lupus erythematosus, systemic (Source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune sistémica de marcada heterogeneidad clínica y curso variable, con predilección por el sexo femenino (relación 9:1 con los varones) [1,2]. Si bien la génesis del LES es desconocida, se ha logrado identificar factores hormonales, genéticos y ambientales que juegan un rol importante en el desarrollo y pronóstico de la misma [3].

Debido a las modificaciones de los criterios de clasificación del LES [4,5], se ha conseguido que en la actualidad se reporten una mayor cantidad de casos, se estima la incidencia mundial de 1 a 25 casos por cada 100 000 habitantes, y una prevalencia de 20 a 70 casos por cada 100 000 habitantes, siendo mayor en las etnias afrocaribeña, asiática y mestiza [1].

El cuadro clínico del LES suele comprometer diversos sistemas: músculo esquelético, cutáneo, hematológico, respiratorio, gastrointestinal, cardiovascular, nervioso, etc.; siendo la afectación renal la de mayor morbimortalidad [6]. La Nefritis Lúpica (NL) se presenta en 60 - 70% de los pacientes con LES, siendo para algunos investigadores la mayor causa de mortalidad asociada a la enfermedad junto con las infecciones [7]. Se estima que el 10% de los pacientes con NL morirán y el 15% desarrollarán insuficiencia renal terminal en un lapso de 10 años pese a recibir el tratamiento convencional [8], siendo la NL clase IV la de mayor severidad y mayor presentación histológica.

Debido al impacto de la NL en la sobrevida de los pacientes con LES, en la actualidad se han intensificado la búsqueda de factores predictores y pronóstico de la afectación renal del LES. La literatura reporta que los anticuerpos Anti DNAds, Anti C1q, Antifosfolipídicos, hipocomplementemia, elevación de creatinina, entre otras (25), fueron factores asociados al desarrollo de NL grado IV. Sin embargo, se ha estudiado poco sobre cuáles manifestaciones clínicas están asociadas al desarrollo de NL, lo cual tiene relevancia en contextos en donde podría no estar disponible estas variables laboratoriales especializadas dado su alto costo o poca disponibilidad. Por ello, el objetivo del estudio fue identificar la asociación entre las manifestaciones clínicas y laboratoriales a partir del debut de LES y el desarrollo de NL durante el primer año de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo, exploratorio de búsqueda de factores pronóstico. La población de estudio fueron los pacientes con debut de lupus eritematoso sistémico (LES) en el

Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL), Lima, Perú, atendidos durante los años 2010-2013.

Se incluyeron pacientes del sexo femenino, de 18 años a más, con debut de LES en el periodo 2010-2013, cuyo diagnóstico se realizó con base en los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología [4].

No se incluyeron pacientes con manifestaciones clínicas de daño renal o NL durante el debut de LES (proteinuria mayor de 0,5 gramos en orina de 24 horas, albúmina sérica menor de 3 g/dl, cuerpos ovales o cilindros granulosos, hialinos o hemáticos en orina, hematuria persistente), reingresos para el control de la enfermedad, pacientes con historias en las que no se detallaron las manifestaciones clínicas presentadas en el debut, ni hospitalizados para la administración de terapia endovenosa. Se excluyeron también, los casos de LES con alguna patología sobreagregada que intervenga o no en las manifestaciones clínicas al debut y pacientes gestantes y pacientes que abandonaron el seguimiento en el hospital durante el periodo de estudio.

Recolección de datos:

Se revisaron las historias clínicas de pacientes con lupus que cumplieron con los criterios establecidos. Se elaboró una ficha de recolección de datos en la que se consignaron la edad y manifestaciones sistémicas, durante el debut, como: estado general, dérmicas, en mucosas, articulares, musculares, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinales, linforreticulares, del sistema nervioso, y hematológicas. Dentro de cada uno de estos grupos se detalló el tipo de manifestación clínica o laboratorial que se presentó. Del mismo modo, se recolectó el dato de desarrollo de NL grado IV durante el seguimiento, doce meses, posterior al debut de LES (desenlace), la cual fue definida cuando estuvieron presentes al menos uno de los siguientes criterios: Glomerulonefritis mesangial, proliferativa focal, proliferativa difusa o membranosa, evaluado mediante biopsia renal. Asimismo, las variables laboratoriales:

- Disminución del 30% en la depuración de creatinina en un paciente con lupus.
- Proteinuria mayor de 0,5 gramos en orina de 24 horas, albúmina sérica menor de 3 g/dl, cuerpos ovales o cilindros granulosos, hialinos o hemáticos en orina.
- Hematuria persistente (más de cinco eritrocitos por campo de alto poder en orina).

Análisis de datos:

Para el análisis descriptivo de la edad se utilizó la media y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente. Para el análisis de las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas. Ambos análisis fueron presentados mediante tablas de frecuencia.

Para el análisis bivariado de las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado. Además, se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando no se cumpliera alguno de los supuestos para el uso de chi cuadrado, lo cual ocurrió para el análisis de sinovitis, endocarditis, convulsiones y anemia hemolítica. En ambos casos se estableció la significancia estadística para un valor p con punto de corte menor a 0.05 y un intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Para evaluar los factores asociados al desarrollo de NL grado IV se utilizó un modelo anidado mediante regresión logística de la siguiente manera: primero se preespecificó que las variables que ingresarían al modelo tendrían al menos 20 observaciones en alguna de las categorías. Luego de ello, el análisis partió de un modelo nulo y seguidamente se realizaron comparaciones múltiples para evaluar qué variable ingresaría progresivamente al modelo para lo cual se tomó como criterio que el valor p sea menor a 0.05 y que sea el menor valor del conjunto de variables analizadas. Se decidió que la elección del modelo terminaría cuando ninguna de las variables de análisis tenga un valor p menor de 0.05.

Se empleó como soporte informático Microsoft Office Excel 2016® y el programa estadístico STATA v15®.

Aspectos Éticos

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martin de Porres y el comité

de ética del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, se mantuvo la confidencialidad de la información de las participantes del estudio mediante la codificación de las historias clínicas y mediante el aseguramiento de la base de datos con contraseña, la cual solo era de conocimiento de los autores del estudio. No fue necesario el uso de consentimiento informado.

RESULTADOS

Durante el periodo 2010-2013 se atendieron 450 pacientes con el diagnóstico de LES en el HNAL, de los cuales 129 cumplieron con los criterios de inclusión. Al final del seguimiento se encontró que 51 (39,5%) pacientes desarrollaron NL y 78 (60,4%) no lo hicieron (Ver Gráfico 1).

Del universo de pacientes estudiados, se encontró que durante el debut del LES las manifestaciones hematológicas (anemia 56,5%), generales (fiebre 38,7%) y articulares (artralgia 53,4%) fueron las variables clínicas que con mayor frecuencia se presentaron al inicio de la enfermedad. Por otro lado, los pacientes que posteriormente desarrollaron NL tuvieron a las variables hematológicas (82,3%), generales (68,6%), articulares (62,7%), pulmonares (47%) y cardiovasculares (27,4%) como manifestaciones clínicas más frecuentes al debut de LES (Ver Tabla 1).

El grupo de pacientes que al debut del LES presentaron alteraciones hematológicas: anemia (p<0,001; RR:4,30; IC:1,81–10,21), leucopenia (p<0,012; RR:4,25; IC:1,36-13,25) y pulmonares: pleuritis (p<0,041; RR:2,72; IC:1.04-7,13) evidenciaron mayor riesgo de desarrollar NL, mientras los que presentaron fiebre (p<0,012; RR:0,28; IC:0,10-0,75), menor riesgo de desarrollar NL (Ver Tabla 2 y Tabla 3).

DISCUSIÓN

Actualmente, se reporta que, hasta el 60-80% de los pacientes con LES, desarrollarán NL en el trascurso de la enfermedad, el 77% lo hará durante los 6 a 12 primeros meses del diagnóstico de LES [9]. Esto debido al depósito de inmunocomplejos en el glomérulo, intersticio, túbulos y endotelio vascular del riñón [10,11]. Debido al impacto de la NL en la morbimortalidad de los pacientes con LES, diversos estudios han postulados factores demográficos, clínicos, genéticos, inmunológicos como predictores de mal pronóstico [10]. Sin embargo, estos no parecen ser de manera individual un factor determinante.

El Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL), en una cohorte de 1214 pacientes latinoamericanos, encontró que el LES es más severo y de peor pronóstico en las razas afroamericana y mestiza, siendo esta última por sí sola un factor de riesgo para desarrollar NL de inicio temprano con mayores tasas de recurrencias [12,13].

Se conoce que las manifestaciones clínicas más frecuentes, en los pacientes con LES, son las constitucionales, cutáneas, músculo esqueléticas y hematológicas [11,12,14]. En nuestra población se encontró que al debut de la enfermedad el compromiso de la serie hematológica (anemia 56,5%) fue la más frecuente, seguida por fiebre (38,7%) y artralgia (53,4%), datos que se corroboran con lo descrito en la literatura [11-15]. Del mismo modo, en los pacientes que desarrollaron NL dentro del año de seguimiento (39,5%), se evidenció que, al momento del debut de LES, la anemia (74,5%) fue la manifestación que predominó.

Dentro del análisis específico, se encontró que los pacientes que hicieron el debut de LES anemia (RR:4,30), leucopenia (RR:4,25) presentaron mayor riesgo de desarrollar NL durante el primer año posterior al inicio de la enfermedad. Se conoce que las citopenias más frecuentes en los pacientes con LES son la anemia, linfopenia y leucopenia [16-18], diversos estudios plantean posibles efectos autoinmunes sobre la disminución de la serie hematológica, como: hemolisis, anticuerpos contra la médula ósea, anticuerpos contra eritropoyetina, entre otros [16,17,19,20].

Se conoce que la NL se origina por el depósito de inmunocomplejos a nivel de mesangio, subendotelio o subepitelio. Esto provoca la activación del complemento y la quimiotaxis de leucocitos y células mononucleares, con lo que se produciría una reacción inflamatoria renal. Se

plantea que la leucopenia se debería a este efecto, debido a una disminución por consumo. Por otro lado, la reacción inflamatoria local (mediada por citosinas: TNFa, IL-1b, IL-6 e INF) intervendría negativamente en la producción de eritropoyetina (Epo) y aumentando la resistencia a la misma, lo que traduciría anemia [16,19-21]. Se podría plantear que la anemia y la leucopenia podrían indicar el inicio no clínico de la NL, ya que los pacientes sometidos al estudio no presentaron manifestaciones clínicas de daño renal al debut del LES.

Por otro lado, la variable pleuritis (RR:2,72) presentó asociación para el desarrollo de NL, es conocido que la afectación pulmonar en el LES oscila entre 20-90%, siendo el compromiso pleural la manifestación más frecuente de la enfermedad 45-60%. En la cohorte del estudio GLADEL se encontró que la afectación pleuroparenquimal fue del 28% [26, 27].

Entre los factores de riesgo para el compromiso pleuroparenquimal se describe la enfermedad renal, hipocomplementemia y anticuerpos AntiDNAds, entre otras [26, 27]. En nuestro estudio se evidenció que, los pacientes que al debut mostraron pleuritis, presentaron mayor riesgo de desarrollar nefritis lúpica durante el primer año de la enfermedad, esto podría ser explicado por una probable afectación inmune en una vía común de ambos sistemas, el eje renina-angiotensina-aldosterona. Es conocido que tanto la superficie pulmonar como el endotelio renal interviene en la producción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que inducirá el paso de angiotensina 1 a angiotensina 2, la cual será responsable del efecto hormonal del eje [28].

Se plantea la posibilidad de que la autoinmunidad que se presenta a nivel de la pleura intervendría en el eje hormonal, ya sea por selectividad con la ECA o sobre la misma angiotensina. Esto podría relacionarse con la futura aparición de afectación inmune renal por compromiso temprano de los mediadores renales del eje. Sin embargo, esta es una posibilidad biológica en la que se debería ahondar con estudios controlados.

En contra parte, se encontró que la variable fiebre (RR:0,28) tuvo menor riesgo de desarrollar NL durante el año de seguimiento. Diversos estudios plantean que la fiebre es una de las manifestaciones más comunes en los pacientes con LES [15,22,23], se plantean dos principales etiologías: actividad de la enfermedad e infecciosa. Si descartamos el origen infeccioso de la fiebre en el LES tendríamos como génesis de la manifestación propia de la enfermedad, debido a la producción de pirógenos endógenos (IL-1, IL-6, TNFα) que actuarían a nivel del endotelio hipotalámico con el posterior desajuste de la termorregulación [24,21]. Correlacionando la fisiopatología con nuestros resultados tenemos que al existir una mayor concentración de citocinas proinflamatorias a nivel central estas tendrían menor repercusión a sobre el riñón, con lo que, al menos durante el primer año de la enfermedad, disminuiría la incidencia de NL en los pacientes con LES.

El estudio contó con algunas limitaciones, no se realizó muestreo poblacional debido a que se trabajó con toda la población; no obstante, esto podría repercutir en la potencia estadística. No se cuantificó el tiempo promedio de demora de inicio de la NL luego del diagnóstico de LES, no se calculó la media de los valores laboratoriales y la asociación con las variables de estudio. Pese a ello, los resultados encontrados siguieron la asociación entre variables del debut de la enfermedad y el desarrollo de NL durante el primer año de la enfermedad, estos resultados preliminares darían pie a la elaboración de estudios prospectivos que permitan ahondar en las variables que presentaron relación con el desenlace NL.

En conclusión, en el estudio se evidenció asociación de las manifestaciones clínico-laboratoriales al debut de LES con el desarrollo o no de NL durante el primer año de la enfermedad, siendo la anemia, leucopenia y pleuritis factores asociados al desarrollo de NL en el primer año de la enfermedad.

Fuentes de financiamiento: El estudio fue financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010; 39(4): 257-68.
2. Gómez-Puerta J, Cervera R. Lupus Eritematoso Sistémico. Medicina & Laboratorio. 2008; 14(5-6): 211-23.
3. Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2014; 384: 1878-88.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. Arthritis Rheum. 1982; 25: 1271-1277.
5. Petri M, Orbai A, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2012; 64(8): 2677-2686.
6. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. Nat Rev Nephrol. 2015; 11(6): 329-341.
7. Silva L, Anfreu J, Ginzler E. Tratamiento de la nefritis Lúpica. Reumatol Clin. 2008; 4(4): 140-51.
8. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica. Reumatol Clin. 2014; 10(3): 164-169.
9. Anaya JM, Uribe M, Pérez A, et al. Clinical and immunological factors associated with lupus nephritis in patients from northwestern Colombia. Biomédica. 2003; 23: 293-300.
10. Lieberman LA, Mizui M, Nalbandian A, Bossé R, Crispín JC, Tsokos GC. Complement receptor of the immunoglobulin superfamily reduces murine lupus nephritis and cutaneous disease. Clin Immunol. 2015; 160(2): 286-91.
11. Severiche D, Restrepo M, González L, Vanegas A, Munoz C, Vásquez G. Ciento quince pacientes con lupus eritematoso sistémico: características clínicas e inmunológicas. Rev Colomb Reumatol. 2014; 21(4): 183-192.
12. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". Medicine (Baltimore). 2004; 83(1): 1-17.
13. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. Lupus. 2015; 24(6): 536-545.
14. Rúa-Figueroa I. Lo mejor del año en lupus eritematoso sistémico. Reumatol Clin. 2015; 11(1): 27-32.
15. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 1-9.
16. Servioli L, Facal J, Consani S, Maciel G, Fernandez A. Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas. Arch Med Interna. 2014; 36(3): 101-109.
17. Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. Arthritis Res Ther. 2011; 13(5): 240.
18. Velásquez CJ, Anaya A, Rodríguez LM, Vargas FI., Ramírez LA. Manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso sistémico temprano y correlación con la actividad sistémica. Iatreia. 2011; 24(4): 359-364.
19. Newman K, Owlia MB., El-Hemaidi I.,Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. Autoimmun Rev. 2013; 12(7): 784-91.
20. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. Lupus Sci Med. 2015; 2(1): 1-19.
21. Tshilela KA, Ikeuchi H, Matsumoto T, et al. Glomerular cytokine expression in murine lupus nephritis. Clin Exp Nephrol. 2016; 20(1): 23-9.
22. Bohórquez C, Albarrán F, Pérez A, Sánchez AI. Protocolo diagnóstico de fiebre en un paciente con lupus eritematoso sistémico. Medicine. 2009; 10(32): 2163-5.
23. Balsalobre J., Ormaechea I. Actitud clínica en el paciente con lupus eritematoso sistémico y fiebre. Medicine. 2000; 8(29): 1521-1523.
24. Roth J, Blatteis CM. Mechanisms of fever production and lysis: lessons from experimental LPS fever. Compr Physiol. 2014; 4(4): 1563-604.
25. CC Mok. Prognostic factors in lupus nephritis. Lupus. (2005); 14: 39-44.
26. Aguilera-Pickens G., Abud-Mendoza C. Manifestaciones pulmonares en lupus eritematoso sistémico: afección pleural, neumonitis aguda, enfermedad intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa. Reumatol Clin. 2018; 14(5): 294–300.
27. MJ Haye Salinas, F Caeiro, V Saurit, A Alvarellos, et al, Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). Lupus. 2017; 0, 1-10
28. De la Serna F. Novedades en el sistema renina-angiotensina. Insuf Card. 2014; 9(1): 16-24.

Gráfico 1. Proceso de selección de la población de estudio.

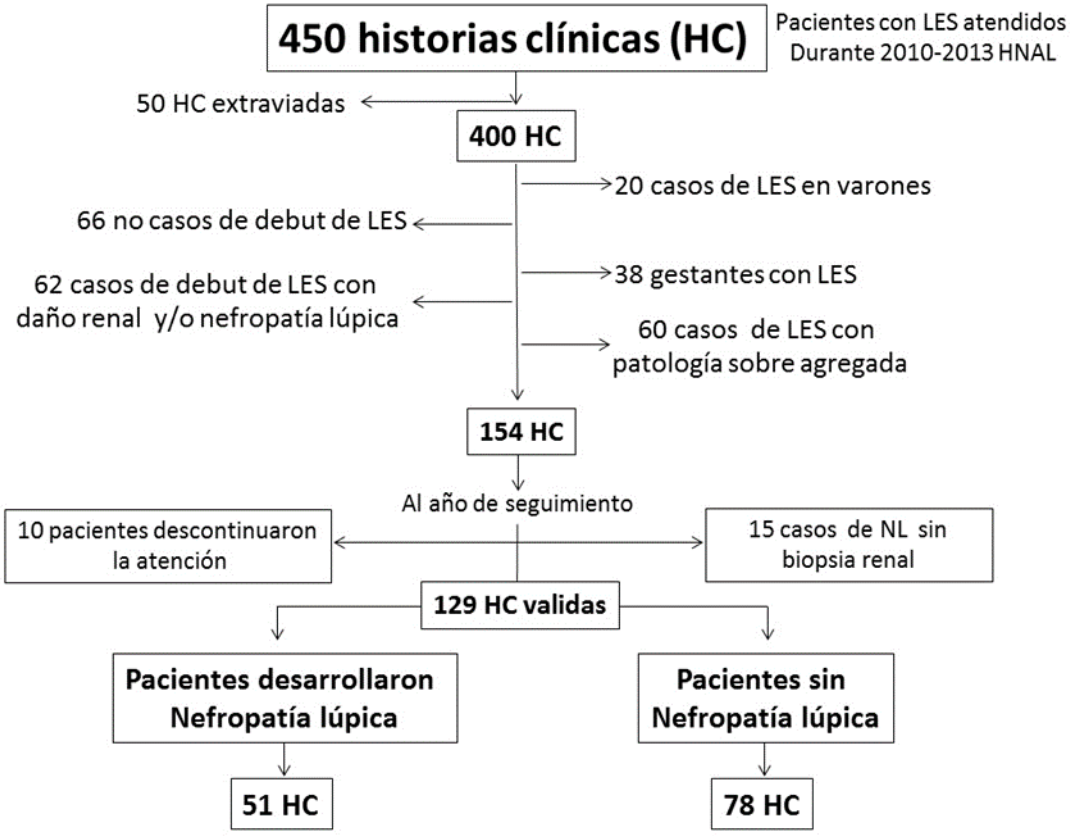

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y laboratoriales al momento del debut de LES

Manifestaciones	N (%) 129 (100%)
DEMOGRÁFICAS	
Edad (media ± DE)	33.12 +/- 13.32
GENERALES	
Fiebre	50 (38.76)
DÉRMICAS	
Rash malar	45 (34.88)
Lupus discoide	8 (6.20%)
Alopecia	23 (17.83)
Raynaud	10 (7.75)
MUCOSAS	
Úlcera oral	14 (10.85)
ARTICULARES	
Disminución del rango articular	24 (18.60)
Sinovitis	6 (4.65)
Artralgia	69 (53.49)
MUSCULARES	
Debilidad muscular	35 (27.13)
Mialgia	19 (14.73)
PULMONARES	
Pleuritis	29 (22.48)
Neumonitis	11 (8.53)
Hemorragia alveolar	5 (3.88)
CARDIOVASCULARES	
Pericarditis	22 (17.05)
Endocarditis	3 (2.33)
GASTROINTESTINALES	
Vasculitis de la arteria mesentérica	1 (0.78)
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Disfunción cognitiva	11 (8.53)
Cefalea	30 (23.26)
Convulsión	8 (6.20)
Psicosis	5 (3.88)
HEMATOLÓGICAS	
Anemia (Hb < 12mg/dl)	73 (56.59)
Anemia hemolítica autoinmune	6 (4.65)
Linfopenia (< 1000 linfocitos)	36 (27.91)
Leucopenia (< 4000 leucocitos)	21 (16.28)
Trombocitopenia (<100 000 plaquetas)	21 (16.28)

LES: Lupus eritematoso Sistémico; **DE:** Desviación estándar

Tabla 2. Modelo anidado para la selección de manifestaciones que se asocien al desarrollo de nefritis lúpica grado IV

Tabla 2. Modelo anidado para la selección de manifestaciones que se asocien al desarrollo de nefritis lúpica grado IV												
Manifestaciones clínico-laboratoriales*	**M1**	**p-valor**	**M2**	**p-valor**	**M3**	**p-valor**	**M4**	**p-valor**	**M5**	**p-valor**	**M6**	**p-valor**
DEMOGRAFICAS												
Edad	-0.0223359	0.1131	-0.0202554	0.1657	-0.0213668	0.1508	-0.0262784	0.0806	-0.0257807	0.0992	-0.0291273	0.0744
GENERALES												
Fiebre	**-0.8177099**†	0.0312	**-0.9811307**†	0.0142	-0.7534441	0.0761	**-1.065377**	0.0194	-	-	-	-
DERMICAS												
Rash malar	0.029853	0.937	0.2935117	0.4693	0.2872678	0.4903	0.3479113	0.4141	0.1810474	0.679	0.2357815	0.5963
Alopecia	**-1.330755**†	0.0121	**-1.437406**†	0.009	-	-	-	-	-	-	-	-
ARTICULARES												
Disminución del rango articular	0.1088388	0.8133	0.3018158	0.5374	0.3576107	0.4792	0.3518882	0.4978	0.6127598	0.2576	0.5163387	0.3582
Artralgia	-0.1666313	0.6443	-0.0983252	0.7946	0.1124095	0.7752	0.3325085	0.4235	0.5474099	0.208	0.552236	0.2131
MUSCULARES												
Debilidad muscular	0.0266682	0.9475	-0.0324247	0.9389	-0.1035318	0.8097	-0.102187	0.8157	0.0485266	0.9147	0.0663006	0.8852
PULMONARES												
Pleuritis	0.8266786	0.0526	0.8115407	0.0689	0.7962359	0.0809	0.7759279	0.0948	**1.002924**	0.0383	-	-
CARDIOVASCULARES												
Pericarditis	0.7382676	0.1177	0.4852295	0.3254	0.6161657	0.2308	0.5975466	0.2464	0.9052107	0.0972	0.6332421	0.2785
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL												
Cefalea	0.0253178	0.9526	0.2039563	0.6516	0.0329538	0.9431	-0.0575089	0.9042	-0.0869759	0.8588	-0.1637557	0.742
HEMATOLOGICAS												
Anemia (Hb < 12mg/dl)	**1.278489**†	0.0007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Linfopenia (< 1000 linfocitos)	0.2819514	0.4796	-0.078455	0.8539	-0.2966261	0.5049	-0.4701945	0.3112	-0.485471	0.3038	-0.3402745	0.4838
Leucopenia (< 4000 leucocitos)	**1.344909**†	0.0059	**1.309423**†	0.0104	**1.090088**†	0.0376	-	-	-	-	-	-
Trombocitopenia (<100 000 plaquetas)	0.3958104	0.4111	0.1293849	0.797	0.0161362	0.9749	-0.2584886	0.6311	-0.2272382	0.6796	-0.1263532	0.8191
Número de observaciones			129		129		129		129		129	
Pseudo R-cuadrado			0.0657		0.1051		0.1301		0.1616		0.1864	

M1: Modelo bivariado de cada manifestación clínica - laboratorial y el desarrollo de nefritis lúpica grado IV; **M2:** Modelo que incluye anemia; **M3:** Modelo que incluye anemia y alopecia: **M4:** Modelo que incluye anemia, alopecia y leucopenia; **M5:** Modelo que incluye anemia, alopecia, leucopenia y fiebre; **M6:** Modelo en el cual ya no ingresa ninguna otra manifestación clínica – laboratorial

*Se excluyeron variables con menos de 20 observaciones: Lupus discoide, Fenómeno de Raynaud, Ulcera oral, Mialgia, Sinovitis, Neumonitis, Hemorragia alveolar, Endocarditis, Anemia hemolítica autoinmune.
† Valor p menor de 0.05 Valor p menor de 0.05

Tabla 3. Modelo de regresión multivariada (M6) para el desarrollo de nefritis lúpica grado IV

Tabla 3. Modelo de regresión multivariada (M6) para el desarrollo de nefritis lúpica grado IV			
Manifestaciones	**RR**	**IC 95%**	**p-valor**
Anemia (Hb < 12 mg/dl)	4.31	1.82 - 10.21	0.001
Alopecia	0.48	0.13 - 1.81	0.282
Leucopenia (< 4000 leucocitos)	4.26	1.37 - 13.25	0.012
Fiebre	0.29	0.11 - 0.76	0.012
Pleuritis	2.73	1.04 - 7.14	0.041