

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

Desarrollo de índice pronóstico en nefritis lúpica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Esther Rodríguez Almaraz

Directores

**María Galindo Izquierdo
José Luis Pablos Álvarez
Enrique Morales Ruiz**

Madrid

© María Esther Rodríguez Almaraz, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

DESARROLLO DE ÍNDICE PRONÓSTICO EN NEFRITIS LÚPICA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

MARÍA ESTHER RODRÍGUEZ ALMARAZ

DIRECTORES

MARÍA GALINDO IZQUIERDO

JOSÉ LUIS PABLOS ÁLVAREZ

ENRIQUE MORALES RUIZ

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

DESARROLLO DE ÍNDICE PRONÓSTICO EN NEFRITIS LÚPICA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

MARÍA ESTHER RODRÍGUEZ ALMARAZ

DIRECTORES

MARÍA GALINDO IZQUIERDO
JOSÉ LUIS PABLOS ÁLVAREZ
ENRIQUE MORALES RUIZ

PROGRAMA DE DOCTORADO:

“INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS”

AGRADECIMIENTOS:

Gracias al equipo que hemos formado entre reumatólogos y nefrólogos para hacer este trabajo y otros, por lo fácil y gratificante que resulta trabajar juntos.

Gracias a los directores de la tesis por su apoyo y dedicación.

Gracias a mi familia por ayudarme a tener tiempo libre para la realización de este proyecto y animarme a seguir adelante.

Gracias en especial a la Dra. María Galindo, por “arrastrame” con ella en todos sus proyectos y por su ejemplo de dedicación y esfuerzo.

ÍNDICE	Páginas
ANTEPORTADA	1
PORTADA	2
DECLARACIÓN DE AUTORÍA	3
AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE	5-6
RESUMEN	7-8
ABSTRACT	8-10
LISTA DE TABLAS	11-21
ABREVIATURAS	22-25
1. INTRODUCCIÓN	26-45
1.1 Epidemiología	26-28
1.2 Etiopatogenia	28-32
1.2.1 Factores Inmunorreguladores	29-31
1.2.2 Factores Medioambientales	31
1.2.3 Factores Genéticos	31-32
1.3 Diagnóstico y Manifestaciones clínicas	33-37
1.4 Tratamiento y valoración de respuesta	37-43
1.5 Definición de respuesta al tratamiento e índices	43-45
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	46
3. SUBESTUDIO 1	46-55
3.1 Métodos	46-48
3.2 Resultados	48-55
4. SUBESTUDIO 2	55-63
4.1 Métodos	55-58
4.2 Resultados	58-63

5. DISCUSIÓN	63-68
CONCLUSIONES	69
ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA	70-78
ANEXO B: Artículos publicados	79

RESUMEN:

El **objetivo general** es desarrollar un índice para estimar el pronóstico en pacientes con nefritis lúpica (NL) a los 6 meses tras diagnóstico e inicio de tratamiento.

Los **objetivos** específicos son:

1. Identificación y análisis crítico de los índices y marcadores pronósticos publicados.
2. Diseño y construcción de un índice compuesto de valor pronóstico para pacientes con NL.

Metodología: 1) Subestudio 1: Revisión sistemática con valoración crítica según el método MOOSE y las escalas New Castle-Ottawa, respectivamente, y un análisis posterior de cada factor publicado. Para cada factor identificado, hemos analizado su odds ratio, sensibilidad y especificidad, con intervalos de confianza y los resultados a los que está asociado, antes y después del ajuste por diferentes covariables. 2) Subestudio 2: Diseño y construcción de un índice compuesto de evaluación pronóstica de NL: a) Estudio longitudinal retrospectivo que incluye a todos los pacientes ≥ 18 años con NL con biopsia renal, seguidos por los Servicios de Reumatología y Nefrología del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) en los últimos 20 años. El criterio de valoración principal es la mala evolución renal, considerado por la siguiente definición múltiple (todas se utilizarán como variables dependientes): falta de respuesta al tratamiento específico, presencia, tipo y número de recidivas de la afectación renal, desarrollo de insuficiencia renal crónica, diálisis o trasplante renal; b) Análisis de datos que incluye: estudio de normalidad, análisis discriminante, regresión logística, tasa de éxito y selección del modelo.

Resultados:

Subestudio 1: De los 1221 estudios identificados, incluimos 25, de los cuales 15 fueron retrospectivos, 9 prospectivos y 1 ensayo clínico. Los principales predictores de respuesta renal al tratamiento fueron: la creatinina (Cr) sérica, la tasa de filtrado glomerular (TFG), los niveles de C3, el título de anticuerpos anti-C1q, y el de anticuerpos de doble cadena anti-DNA (anti-dsDNA).

Los hallazgos histológicos como tipo de clase (IV o V), lesiones tubulointersticiales o vasculares y el índice de cronicidad, fueron factores predictivos de enfermedad insuficiencia renal crónica. Los factores que se asociaron con persistencia de actividad fueron: el nivel de proteinuria, anti-dsDNA, anticuerpos anticardiolipina y anti-C1q, y valor del complemento. Los factores asociados con eventos cardiovasculares y mortalidad fueron la edad, el tabaco, el nivel de proteinuria, y las lesiones vasculares en la biopsia renal. No fue posible hacer un metaanálisis por la heterogeneidad de los diseños y resultados.

Subestudio 2: Hemos analizado 92 pacientes con NL, aunque solo 73 se han podido clasificar según su evolución renal. Objetivamos diferencias con mayor frecuencia en el grupo de mala evolución renal, en la edad de inicio (44 vs 32; $p=0.024$), el valor de Cr sérica (1.41 vs 1.04; $p=0.041$), mayor frecuencia de trombopenia (30% vs 7%; $p=0.038$), mayor puntuación en el índice de cronicidad renal (2.47 vs 1.04; $p=0.015$), tipos histológicos proliferativos (100%) y alta frecuencia de fibrosis intersticial (67% vs 32%; $p=0.017$) y atrofia tubular (67% vs 32%; $p=0.018$). El análisis multivariable nos permitió seleccionar el mejor modelo predictivo de mala evolución renal a los 6 meses.

Conclusiones: Actualmente no disponemos de un biomarcador individual que establezca el pronóstico de la NL. Para ello, hemos desarrollado un índice pronóstico de mala evolución renal en pacientes con NL que combina factores demográficos, clínicos, analíticos e histopatológicos, fácil de utilizar en la práctica clínica habitual y que podría ser una herramienta eficaz en la detección y manejo precoz de los pacientes.

ABSTRACT:

The overall objective was to develop an index of poor renal evolution in patients with lupus nephritis (LN) after 6 months of diagnosis and treatment.

The specific **objectives** were:

1. Identification and critical analysis of the published indexes and prognostic markers.
2. Design and construction of a composite index of prognostic value for patients with LN.

Methodology: 1) A systematic review was conducted with a critical assessment according to the MOOSE method and the New Castle-Ottawa scales, respectively, and a subsequent analysis of each published factor was performed. For every identified factor, we will analyse its odds ratio, sensitivity and specificity, with confidence intervals and the outcomes to which it was associated, before and after adjustment (collecting covariates). 2) Design and construction of a composite index of prognostic evaluation of the LN: a) Collected factors were analysed in a retrospective longitudinal study including all patients ≥ 18 years old with histological proven LN which are followed both, Rheumatology and Nephrology departments in last 20 years at the Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid). The primary endpoint was poor renal outcomes, considered by the following multiple definition (all be used as dependent variables): lack of response to specific treatment, the presence, type and number of relapses of renal involvement, development of chronic kidney failure, dialysis or renal transplantation; c) Data analysis including: study of normality, discriminant analysis, logistic regression, the rate of success and model selection.

Results:

Sub-study 1: From 1221 studies identified, 25 studies were included, of which 15 were retrospective, nine prospective, and one was a trial extension study. The main predictive factors of renal response were serum creatinine and glomerular filtration rate, C3 levels, titer of anti-C1q, and anti-dsDNA antibodies. Renal histological findings such as class type (IV or V), tubulointerstitial or vascular lesions and chronicity index were risk factors for development of chronic kidney disease. The factors associated with persistence of activity were proteinuria, anti-dsDNA, anticardiolipin antibodies, anti C1q antibodies, and complement values. The factors associated to cardiovascular events and mortality were age, smoking, amount of proteinuria, and histological findings, such as vascular lesions. Meta-analysis was precluded given the heterogeneity of designs definitions and effect measures.

Sub-study 2: We analysed 92 patients with LN, although only 73 have been able to be classified according to whether or not they have presented poor renal evolution. The age of onset (44 vs 32; $p=0.024$), the value of serum creatinine (1.41 vs 1.04; $p=0.041$),

greater frequency of thrombocytopenia (30% vs 7 %; $p=0.038$), higher score in the renal chronicity index (2.47 vs 1.04; $p=0.015$), proliferative histological type (100%) and higher frequency of interstitial fibrosis (67% vs 32%; $p=0.017$) and tubular atrophy (67% vs 32%; $p=0.018$) were more frequently observed in the poor renal outcome group. The multivariate analysis allowed us to select the best predictive model for poor outcome at 6 months based on different adjustment and discrimination parameters.

Conclusions: Currently, we do not have biomarkers that establish the prognosis of LN. To this end, we have developed a prognostic index of poor renal outcome in patients with LN that combines demographic, clinical, analytical and histopathological factors, which is easy to use in routine clinical practice and could be an effective tool in the early detection and management of patients.

LISTA DE TABLAS

Tabla 9. Estrategia de búsqueda electrónica en Medline.

#1	Lupus Nephritis/
#2	((glomerulonephritides or nephriti*) adj3 lupus).ti,ab.
#3	Glomerulonephritis/ or Glomerulonephritis.ti,ab.
#4	Lupus.ti,ab. or Lupus Vulgaris/ or Lupus Erythematosus, Cutaneous/ or Lupus Erythematosus, Systemic/
#5	Kidney Diseases/ or nephropath*.ti,ab. or Transplants/ or Transplantation/ or transplantation.sh. or transplant*.ti,ab. or Kidney/ or Kidney*.ti,ab. or Renal*.ti,ab. or End Stage Renal Disease.ti,ab. or ESRD.ti,ab. or Glomerulonephr*.ti,ab. or GN.ti,ab. or "crescentic GN".ti,ab.
#6	4 and 5
#7	1 or 2 or 3 or 6
#8	"Severity of Illness Index"/
#9	(severity adj3 (illness index or disease index)).ti,ab.
#10	(severity adj3 (scale* or index* or indice* or tool* or assess* or evaluation* or scor* or questionnaire)).ti,ab.
#11	(clinician determined illness severity or cdis).ti,ab.
#12	(global adj (assess* or severity)).ti,ab.
#13	Sickness Impact Profile/ or Sickness impact profile\$.tw.
#14	*Risk Assessment/ or risk assess\$.tw.
#15	Health Status Indicators/ or health status ind\$.tw.
#16	early warning.tw.
#17	(warning adj2 (scor\$ or system\$)).tw.
#18	(track and trigger).tw.
#19	((trigger or calling) adj5 criteria).tw.
#20	APACHE/ or Patient Acuity/ or Organ Dysfunction Scores/ or (apache or "Patient Acuity" or "organ failure scores").ti,ab.
#21	serious\$ ill\$.tw.
#22	(index* adj3 ("renal insufficiency" or "renal insufficiency chronic" or "Kidney Transplant*")).ti,ab.
#23	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
#24	7 and 23
#25	exp "Sensitivity and Specificity"/
#26	(sensitivity* or specificit*).ti,ab.
#27	"Predictive Value of Tests"/ or (predictive adj3 value\$).ti,ab.
#28	diagnostic error.ti,ab. or exp Diagnostic Errors/
#29	"Diagnosis Differential"/ or di.fs. or diagnos*.af.
#30	(observer adj variation\$).mp.
#31	(roc adj curve).mp.
#32	(likelihood adj3 ratio\$).mp.
#33	likelihood functions.mp. or exp Likelihood Functions/
#34	incidence.sh. or exp mortality/ or follow-up studies.sh. or prognos.tw. or predict.tw. or course.tw.
#35	(instrumentation or methods).sh.
#36	(Validation Studies or Comparative Study).pt.
#37	exp Psychometrics/
#38	psychometr*.ti,ab.
#39	(climetr* or clinometr*).tw.
#40	exp "Outcome Assessment (Health Care)"/
#41	outcome assessment.ti,ab.
#42	outcome measure*.tw.
#43	exp Observer Variation/

#44	observer variation.ti,ab.
#45	evaluat*.ti,ab.
#46	exp "Reproducibility of Results"/
#47	reproducib*.ti,ab.
#48	exp Discriminant Analysis/
#49	(reliab* or unreliab* or valid* or coefficient or homogeneity or homogeneous or "internal consistency").ti,ab.
#50	(cronbach* and (alpha or alphas)).ti,ab.
#51	(item and (correlation* or selection* or reduction*)).ti,ab.
#52	(agreement or precision or imprecision or "precise values" or test-retest).ti,ab.
#53	(test and retest).ti,ab.
#54	(reliab* and (test or retest)).ti,ab.
#55	(stability or interrater or inter-rater or intrarater or intra-rater or intertester or inter-tester or intratester or intra-tester or interobserver or inter-observer or intraobserver or intra-observer or intertechnician or inter-technician or intratechnician or intra-technician or interexaminer or inter-examiner or intraexaminer or intra-examiner or interassay or inter-assay or intraassay or intra-assay or interindividual or inter-individual or intraindividual or intra-individual or interparticipant or inter-participant or intraparticipant or intra-participant or kappa or kappa's or kappas or repeatab*).ti,ab.
#56	((replicab* or repeated) and (measure or measures or findings or result or results or test or tests)).ti,ab.
#57	(generaliza* or generalisa* or concordance).ti,ab.
#58	(intraclass and correlation*).ti,ab.
#59	(discriminative or "known group" or factor analysis or factor analyses or dimension* or subscale*).ti,ab.
#60	(multitrait and scaling and (analysis or analyses)).ti,ab.
#61	(item discriminant or interscale correlation* or error or errors or "individual variability").ti,ab.
#62	(variability and (analysis or values)).ti,ab.
#63	(uncertainty and (measurement or measuring)).ti,ab.
#64	("standard error of measurement" or sensitiv* or responsive*).ti,ab.
#65	((minimal or minimally or clinical or clinically) and (important or significant or detectable) and (change or difference)).ti,ab.
#66	(small* and (real or detectable) and (change or difference)).ti,ab.
#67	(meaningful change or "ceiling effect" or "floor effect" or "Item response model" or IRT or Rasch or "Differential item functioning" or DIF or "computer adaptive testing" or "item bank" or "cross-cultural equivalence").ti,ab.
#68	or/25-67
#69	24 and 68
#70	("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
#71	69 not 70
#72	animals/ not (animals/ and humans/)
#73	71 not 72

Tabla 10. Estrategia de búsqueda electrónica en Embase.

#1	'lupus erythematosus nephritis'/exp
#2	((glomerulonephritides OR nephriti*) NEAR/3 lupus):ti,ab
#3	'glomerulonephritis'/exp OR glomerulonephritis:ti,ab
#4	lupus:ti,ab OR 'lupus vulgaris'/de OR 'skin lupus erythematosus'/de OR 'systemic lupus erythematosus'/de
#5	'kidney disease'/de OR nephropath:ti,ab OR 'transplantation'/de OR transplants:ti,ab OR transplant:ti,ab OR 'kidney'/de OR kidney:ti,ab OR renal:ti,ab OR end AND stage AND renal AND disease:ti,ab OR esrd:ti,ab OR glomerulonephr:ti,ab OR gn:ti,ab OR 'crescentic gn':ti,ab

#6	#4 AND #5
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
#8	'severity of illness index'/exp
#9	(severity NEAR/3 ('illness index' OR 'disease index')):ti,ab
#10	(severity NEAR/3 (scale* OR index* OR indice* OR tool* OR assess* OR evaluation* OR scor* OR questionnaire)):ti,ab
#11	'clinician determined illness severity':ti,ab OR cdis:ti,ab
#12	(global NEAR/3 (assess* OR severity)):ti,ab
#13	'sickness impact profile'/de
#14	'risk assessment'/de OR 'risk assess*':ti,ab
#15	'health status indicator'/de OR 'health status ind*':ti,ab
#16	'early warning*':ti,ab
#17	(warning NEAR/2 (scor* OR system*)):ti,ab
#18	track:ti,ab AND trigger:ti,ab
#19	((trigger OR calling) NEAR/5 criteria):ti,ab
#20	'apache'/de OR 'patient acuity'/de OR 'organ dysfunction score'/de OR apache:ti,ab OR 'patient acuity':ti,ab OR 'organ failure scores':ti,ab
#21	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
#22	#7 AND #21
#23	'sensitivity and specificity'/exp
#24	sensitivity*:ti,ab OR specificit*:ti,ab
#25	'predictive value'/exp OR (predictive NEAR/3 value*):ti,ab
#26	'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic error':ti,ab
#27	'differential diagnosis'/exp OR diagnos*:ti,ab OR 'diagnosis'/lnk
#28	(observer NEAR/1 variation*):ti,ab
#29	(roc NEAR/1 curve):ti,ab
#30	(likelihood NEAR/3 ratio*):ti,ab
#31	'statistical model'/exp OR 'likelihood functions':ti,ab
#32	'incidence'/lnk OR 'mortality'/exp OR 'follow up'/lnk OR prognos:ti,ab OR predict:ti,ab OR course:ti,ab
#33	'intermethod comparison'/exp OR 'data collection method'/exp OR 'validation study'/exp OR 'feasibility study'/exp OR 'pilot study'/exp OR 'psychometry'/exp OR 'reproducibility'/exp OR reproducib*:ab,ti OR 'audit':ab,ti OR psychometr*:ab,ti OR clinimetr*:ab,ti OR clinometr*:ab,ti OR 'observer variation'/exp OR 'observer variation':ab,ti OR 'discriminant analysis'/exp OR 'validity'/exp OR reliab*:ab,ti OR valid*:ab,ti OR 'coefficient':ab,ti OR 'internal consistency':ab,ti OR (cronbach*:ab,ti AND ('alpha':ab,ti OR 'alphas':ab,ti)) OR 'item correlation':ab,ti OR 'item correlations':ab,ti OR 'item selection':ab,ti OR 'item selections':ab,ti OR 'item reduction':ab,ti OR 'item reductions':ab,ti OR 'agreement':ab,ti OR 'precision':ab,ti OR 'imprecision':ab,ti OR 'precise values':ab,ti OR 'test-retest':ab,ti OR ('test':ab,ti AND 'retest':ab,ti) OR (reliab*:ab,ti AND ('test':ab,ti OR 'retest':ab,ti)) OR 'stability':ab,ti OR 'interrater':ab,ti OR 'inter-rater':ab,ti OR 'intrarater':ab,ti OR 'intra-rater':ab,ti OR 'intertester':ab,ti OR 'inter-tester':ab,ti OR 'intratester':ab,ti OR 'intra-tester':ab,ti OR 'interobserver':ab,ti OR 'inter-observer':ab,ti OR 'intraobserver':ab,ti OR 'intra-observer':ab,ti OR 'intertechician':ab,ti OR 'inter-technician':ab,ti OR 'intratechnician':ab,ti OR 'intra-technician':ab,ti OR 'interexaminer':ab,ti OR 'inter-examiner':ab,ti OR 'intraexaminer':ab,ti OR 'intra-examiner':ab,ti OR 'interassay':ab,ti OR 'inter-assay':ab,ti OR 'intraassay':ab,ti OR 'intra-assay':ab,ti OR 'interindividual':ab,ti OR 'inter-individual':ab,ti OR 'intraindividual':ab,ti OR 'intra-individual':ab,ti OR 'interparticipant':ab,ti OR 'inter-participant':ab,ti OR 'intraparticipant':ab,ti OR 'intra-participant':ab,ti OR 'kappa':ab,ti OR 'kappas':ab,ti OR 'coefficient of variation':ab,ti OR repeatab*:ab,ti OR (replicab*:ab,ti OR 'repeated':ab,ti AND ('measure':ab,ti OR 'measures':ab,ti OR 'findings':ab,ti OR 'result':ab,ti OR 'results':ab,ti OR 'test':ab,ti OR 'tests':ab,ti)) OR generaliza*:ab,ti OR generalisa*:ab,ti OR 'concordance':ab,ti OR ('intraclass':ab,ti AND correlation*:ab,ti) OR 'discriminative':ab,ti OR 'known group':ab,ti OR 'factor analysis':ab,ti OR 'factor analyses':ab,ti OR 'factor structure':ab,ti OR 'factor structures':ab,ti OR 'dimensionality':ab,ti OR subscale*:ab,ti OR 'multitrait scaling analysis':ab,ti OR 'multitrait scaling analyses':ab,ti OR 'item discriminant':ab,ti OR 'interscale correlation':ab,ti

	OR 'interscale correlations':ab,ti OR ('error':ab,ti OR 'errors':ab,ti AND (measure*:ab,ti OR correlat*:ab,ti OR evaluat*:ab,ti OR 'accuracy':ab,ti OR 'accurate':ab,ti OR 'precision':ab,ti OR 'mean':ab,ti)) OR 'individual variability':ab,ti OR 'interval variability':ab,ti OR 'rate variability':ab,ti OR 'variability analysis':ab,ti OR ('uncertainty':ab,ti AND ('measurement':ab,ti OR 'measuring':ab,ti)) OR 'standard error of measurement':ab,ti OR sensitiv*:ab,ti OR responsive*:ab,ti OR ('limit':ab,ti AND 'detection':ab,ti) OR 'minimal detectable concentration':ab,ti OR interpretab*:ab,ti OR (small*:ab,ti AND ('real':ab,ti OR 'detectable':ab,ti) AND ('change':ab,ti OR 'difference':ab,ti)) OR 'meaningful change':ab,ti OR 'minimal important change':ab,ti OR 'minimal important difference':ab,ti OR 'minimally important change':ab,ti OR 'minimally important difference':ab,ti OR 'minimal detectable change':ab,ti OR 'minimal detectable difference':ab,ti OR 'minimally detectable change':ab,ti OR 'minimally detectable difference':ab,ti OR 'minimal real change':ab,ti OR 'minimal real difference':ab,ti OR 'minimally real change':ab,ti OR 'minimally real difference':ab,ti OR 'ceiling effect':ab,ti OR 'floor effect':ab,ti OR 'item response model':ab,ti OR 'irt':ab,ti OR 'rasch':ab,ti OR 'differential item functioning':ab,ti OR 'dif':ab,ti OR 'computer adaptive testing':ab,ti OR 'item bank':ab,ti OR 'cross-cultural equivalence':ab,ti
#34	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33
#35	#22 AND #34
#36	#35 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Tabla 11. Estrategia de búsqueda electrónica en Cochrane.

#1	[mh "lupus nephritis"]
#2	((glomerulonephritides or nephriti*) near/3 lupus):ti,ab
#3	[mh Glomerulonephritis] or Glomerulonephritis:ti,ab
#4	Lupus.ti,ab or [mh "Lupus Vulgaris"] or [mh "Lupus Erythematosus, Cutaneous"] or [mh "Lupus Erythematosus, Systemic"]
#5	[mh "Kidney Diseases"] or nephropath*:ti,ab or [mh Transplants] or [mh Transplantation] or transplantation:ti,ab or transplant*:ti,ab or [mh Kidney] or Kidney*:ti,ab or Renal*:ti,ab or End Stage Renal Disease:ti,ab or ESRD:ti,ab or Glomerulonephr*:ti,ab or GN:ti,ab or "crescentic GN":ti,ab
#6	#4 and #5
#7	#1 or #2 or #3 or #6
#8	[mh "Severity of Illness Index"] or (severity near/3 (illness index or disease index)):ti,ab
#9	(severity near/3 (scale* or index* or indice* or tool* or assess* or evaluation* or scor* or questionnaire)):ti,ab
#10	(clinician determined illness severity or cdis):ti,ab
#11	(global near/1 (assess* or severity)):ti,ab
#12	[mh "Sickness Impact Profile"] or Sickness impact profile*:ti,ab
#13	[mh "Risk Assessment"] or risk assess*:ti,ab
#14	[mh "Health Status Indicators"] or health status ind*:ti,ab
#15	early warning:ti,ab or (warning near/2 (scor* or system*)):ti,ab
#16	(track and trigger):ti,ab or ((trigger or calling) near/5 criteria):ti,ab
#17	[mh APACHE] or [mh "Patient Acuity"] or [mh "Organ Dysfunction Scores"] or (apache or "Patient Acuity" or "organ failure scores"):ti,ab
#18	serious* ill*:ti,ab
#19	(index* near/3 ("renal insufficiency" or "renal insufficiency chronic" or "Kidney Transplant*")):ti,ab
#20	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19
#21	#7 and #20
#22	(sensitiv*:ti,ab or [mh "sensitivity and specificity"] or diagnose:ti,ab or diagnosed:ti,ab or diagnoses:ti,ab or diagnosing:ti,ab or diagnosis:ti,ab or diagnostic:ti,ab or [mh ^diagnosis] or diagnostic or [mh ^Diagnosis Differential]) or diagnos*:ti,ab)

#23	[mh ^incidence] or [mh ^mortality] or [mh " ^follow up studies"] or prognos*:ti,ab or predict*:ti,ab or course*:ti,ab
#24	predict*:ti,ab or [mh "Predictive Value of Tests"] or score:ti,ab or scores:ti,ab or "scoring system":ti,ab or "scoring systems":ti,ab or observ*:ti,ab or [mh "observer variation"]
#25	[mh " ^Reproducibility of Results"] or reproducib*:ti,ab or [mh Reliability] or reliab*:ti,ab or (Clinimetric properties orv Feasibility):ti,ab
#26	(Validation Studies or Evaluation Studies):pt or [mh ^Psychometrics] or psychometr*:ti,ab
#27	#22 or #23 or #24 or #25 or #26
#28	#21 and #27

Tabla 12. Descripción de los artículos incluidos ordenados por tipo de estudio.

Autor, año	País	Diseño	Duración (o media)	N*	Resultados medidos	RoB
<i>Dall' Era, 2011</i>	USA	Ensayo clínico [†]	6 meses	370	– Remisión ¹	Bajo
<i>Cai, 2010</i>	China	Prospectivo	3 meses	73	– Remisión	Bajo
<i>Duque de Sá Carneiro, 2018</i>	Brasil	Prospectivo	120 meses	71	– IRC	Moderado
<i>Go, 2018</i>	Korea	Prospectivo	48 meses	121 SLE (62 LN)	– Actividad ²	Bajo
<i>Moroni, 2009</i>	Italia	Prospectivo	No aclarado	228	– Remisión ^{3,4} – Actividad ^{5,6,7}	Bajo
<i>Park, 2017</i>	Korea	Prospectivo	47.6 meses	88	– IRC	Bajo
<i>Parodis, 2017</i>	Suecia	Prospectivo	135.6 meses	64	– Actividad ^{3,8}	Bajo
<i>Pesickova, 2015</i>	República Checa	Prospectivo	70,8 meses	57	– IRC ⁹	Moderado
<i>Tang, 2017</i>	China	Prospectivo	46 meses	681	– ERCA	Bajo
<i>Torres Salido, 2014</i>	España	Prospectivo	12 meses	45	– Remisión	Moderado
<i>Barber, 2012</i>	Canadá	Retrospectivo	96 meses pre-biopsia and 84 meses post-biopsia	161	– Mortalidad – ECV ¹⁰ – IRC	Moderado
<i>Barr, 2003</i>	USA	Retrospectivo	63 meses	128	– IRC	Moderado
<i>Erre, 2014</i>	Italia	Retrospectivo	97.2 ± 43.2 meses	48	– Remisión	Moderado
<i>Faurschou, 2006</i>	Dinamarca	Retrospectivo	73.2 meses	91	– ERCA	Moderado
<i>Franco, 2010</i>	USA	Retrospectivo	No aclarado	67	– Diálisis	Moderado
<i>Hernández molina, 2015</i>	México	Retrospectivo	28.8 meses	90	– Diálisis	Moderado
<i>Kanno, 2007</i>	Japón	Retrospectivo	72-120 meses	52	– Remisión	Moderado
<i>Kasitanon, 2006</i>	USA	Retrospectivo	No aclarado	29	– Remisión ²	Moderado
<i>Korbet, 2000</i>	USA	Retrospectivo	120 meses	86	– Remisión – IRC	Moderado
<i>Ichinose, 2018</i>	Japón	Retrospectivo	12 meses	73	– Remisión	Moderado
<i>Nived, 2013</i>	Suecia	Retrospectivo	108 meses	45	– ERCA	Moderado

<i>Pinto-Peñaranda, 2015</i>	Colombia	Retrospectivo	12 meses	149	– Remisión ¹¹	Moderado
<i>Sahin, 2013</i>	Turquía	Retrospectivo	42 meses	24	– ERCA	Moderado
<i>Yang, 2012</i>	China	Retrospectivo	36 (12-72) meses	136	– Mortalidad	Moderado
<i>Huang, 2015</i>	China	Retrospectivo	57 meses	79	– Mortalidad – ERCA – ECV	Moderado

* En caso de haber pacientes con otras enfermedades, sólo se seleccionaron los pacientes con LES; † Micofenolato Vs. Ciclofosfamida.

¹ Respuesta renal a 24 semana; ² Aumento de proteinuria; ³ Remisión completa; ⁴ Remisión parcial; ⁵ Brote nefrítico; ⁶ Brote nefrítico; ⁷ Actividad renal persistente; ⁸ Índice de actividad histológica; ⁹ Progresión renal; ¹⁰ No eventos vasculares renales; ¹¹ Ausencia de remisión al año.

Abreviaturas: RoB, Riesgo de sesgo; IRC, insuficiencia renal crónica; ERCA, enfermedad renal crónica avanzada; ECV, enfermedad cardiovascular;

Tabla 13. Descripción de artículos excluidos.

	Autor, Año	Título	Revista	Criterio de exclusión
1	Elliot, Victoria, 2006	Evolution of lesions over 10 years in a patient with SLE: flowchart approach to the new International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) classification of lupus nephritis	American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation (47):184-90	Case report
2	Canaud, G., 2010	Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies	American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons (10):2051-60	No diagnóstico de NL por biopsia en todos los pacientes
3	Sinico, Renato Alberto, 2005	Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: prevalence and clinical significance	Annals of the New York Academy of Sciences (1050):193-200	No análisis multivariable
4	Marto, N., 2005	Anti-C1q antibodies in nephritis: correlation between titres and renal disease activity and positive predictive value in systemic lupus erythematosus	Annals of the Rheumatic Diseases (64):444-8	No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico
5	Bertoli, A. M., 2008	Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus	Annals of the Rheumatic Diseases (67):500-4	No diagnóstico de NL por biopsia No describe factores pronósticos, sólo las características de los pacientes
6	Abdel-Wahab, Ali F. I., 2013	Negative correlation between fetuin-A and indices of vascular disease in systemic lupus erythematosus patients with and without lupus nephritis	Arab journal of nephrology and transplantation (6):11-20	No diagnóstico de NL por biopsia Incluye pacientes <18 años

7	Kinloch, Andrew J., 2014	Vimentin is a dominant target of in situ humoral immunity in human lupus tubulointerstitial nephritis	Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.) (66):3359-70	No tiene diseño longitudinal No utiliza una variable de desenlace adecuada
8	Ho, A., 2001	Decreases in anti-double-stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus	Arthritis and Rheumatism (44):2342-9	No utiliza variables adecuado para buen/mal pronóstico
9	Ho, A., 2001	A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus	Arthritis and Rheumatism (44):2350-7	No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico
10	Petri, Michelle, 2008	Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise: development of a renal activity score and renal response index	Arthritis and Rheumatism (58):1784-8	No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico
11	Hojjati, M., 2009	Novel biomarkers for lupus nephritis	Arthritis and Rheumatism (60):757	Es un resumen, no se publicó artículo posteriormente
12	Hwang, J., 2011	Higher frequency and worse outcome of lupus nephritis in korean male	Arthritis and Rheumatism (63):	Es un resumen, no se publicó artículo posteriormente
13	Petri, Michelle A., 2013	Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials	Arthritis and Rheumatism (65):2143-53	No diagnóstico de NL por biopsia
14	Steinberg, A. D., 1991	Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only	Arthritis and Rheumatism 945-50	No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico
15	Stoll, T., 1996	SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus	British journal of rheumatology (35):248-54	No tiene diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
16	Shariati-Sarabi, Zhaleh, 2013	High disease activity is associated with high disease damage in an Iranian inception cohort of patients with lupus nephritis	Clinical and experimental rheumatology (31):69-75	No tiene diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
17	Gonzalez-Pulido, C., 2014	Long-term activity index after renal failure in a cohort of 32 patients with lupus nephritis	Clinical and experimental rheumatology (32):301-7	No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico
18	Al Hamzi, Hanan, 2014	Outcome of adult Saudi patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus	Clinical and experimental rheumatology (32):984-8	No excluye niños No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico
19	Chen, Yiann E., 2008	Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis	Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN (3):46-53	No hay medidas de asociación con ninguno de los factores pronósticos
20	Cassano, Gustavo, 2007	Accrual of organ damage over time in Argentine patients with systemic lupus erythematosus: a multi-centre study	Clinical Rheumatology (26):2017-22	No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico
21	Crosslin, Katie L., 2009	The impact of race and ethnicity on disease severity in systemic lupus erythematosus	Ethnicity & disease (19):301-7	No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico
22	Crosslin, Katie L., 2011	Sex differences in disease severity among patients with systemic lupus erythematosus	Gender medicine (8):365-71	No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico

23	Connelly, K., 2013	Asian ethnicity in systemic lupus erythematosus: an Australian perspective	Internal medicine journal (43):618-24	No utiliza variables adecuadas para buen/mal pronóstico
24	Yong, J. L. C., 2013	Renal biopsy pathology in a cohort of patients from southwest Sydney with clinically diagnosed systemic lupus erythematosus	International Journal of Nephrology and Renovascular Disease (6):15-26	No tiene diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
25	Kalim, H., 2013	High level of interleukin-12 serum increase activity index and renal flares in lupus nephritis	International Journal of Rheumatic Diseases (16):81	Es un resumen, no se publicó artículo posteriormente
26	Thakur, I., 2015	A study on SLE: Initial clinical presentation correlated with renal biopsy findings	International Journal of Rheumatic Diseases (18):121	Es un resumen, no se publicó artículo posteriormente
27	Misra, Ramnath, 2015	Biomarkers in lupus nephritis	International Journal of Rheumatic Diseases (18):219-32	No tiene diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
28	Tang, Yi, 2015	Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China	International urology and nephrology (47):513-20	No excluye niños
29	Sui, Manshu, 2013	Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis	Journal of clinical immunology (33):378-87	No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes
30	Lewis, E. J., 2001	Severe lupus nephritis: importance of re-evaluating the histologic classification and the approach to patient care	Journal of Nephrology (14):223-7	No tiene diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
31	Chen, Qiang, 2003	Class V lupus nephritis: a clinicopathologic study in 152 patients	Journal of Nephrology (16):126-32	No tiene diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
32	Menke, Julia, 2015	Colony-stimulating factor-1: a potential biomarker for lupus nephritis	Journal of the American Society of Nephrology : JASN (26):379-89	No utiliza variables de desenlace adecuadas
33	Hill, G. S., 2000	A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis	Kidney International (58):1160-73	No utiliza variables de desenlace adecuadas
34	Williams, W., 2003	Severity of systemic lupus erythematosus with diffuse proliferative glomerulonephritis and the ineffectiveness of standard pulse intravenous cyclophosphamide therapy in Jamaican patients	Lupus (12):640-5	No tiene diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
35	Jaekell, H. P., 2006	Anti-dsDNA antibody subtypes and anti-C1q antibodies: toward a more reliable diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis	Lupus (15):335-45	No tiene diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
36	Cardoso, C. R. L., 2008	Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study	Lupus (17):1042-8	No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes No utiliza variables de desenlace adecuadas
37	Abou-Raya, S., 2010	Systemic lupus erythematosus (SLE) in older adults: The influence of age on clinical and serologic expression of SLE	Lupus (19):89	Es un resumen, no se publicó artículo posteriormente
38	Singh, R. G., 2012	Urinary MCP-1 as diagnostic and prognostic marker in patients with lupus nephritis flare	Lupus (21):1214-8	No usa medidas de asociación
39	Alsuwaida, A. O., 2013	Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis	Lupus (22):1446-54	No excluye niños

				No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes
40	Stojan, G., 2013	Erythrocyte sedimentation rate is a predictor of renal and overall SLE disease activity	Lupus (22):827-34	No especifica si el diagnóstico de NL es por biopsia renal No utiliza variables de desenlace adecuadas
41	Pan, N., 2014	A surge in anti-dsDNA titer predicts a severe lupus flare within six months	Lupus (23):293-8	No especifica si el diagnóstico de NL es por biopsia renal No utiliza variables de desenlace adecuadas
42	Shaharir, S. S., 2014	A descriptive study of the factors associated with damage in Malaysian patients with lupus nephritis	Lupus (23):436-42	No utiliza variables de desenlace adecuadas
43	Elewa, E. A., 2015	Predictive role of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in lupus nephritis	Lupus (24):138-46	No especifica si el diagnóstico de NL es por biopsia renal
44	Tripathy, R., 2015	Serum ferritin level correlates with SLEDAI scores and renal involvement in SLE	Lupus (24):82-9	No diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
45	Zhang, Q., 2015	Spot urine protein/creatinine ratio is unreliable estimate of 24 h proteinuria in lupus nephritis when the histological scores of activity index are higher	Lupus (24):943-7	No utiliza variables de desenlace adecuadas
46	Grande, J. P., 1998	Renal biopsy in lupus nephritis	Lupus (7):611-7	No diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
47	Wu, Tianfu, 2013	Urinary angiotensin--a novel putative marker of renal pathology chronicity in lupus nephritis	Molecular & cellular proteomics: MCP (12):1170-9	No diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
48	Basturk, T., 2016	Prognostic significance of NGAL in early stage chronic kidney disease	Nephrology Dialysis Transplantation (31):i166	Es un resumen, no se publicó artículo posteriormente
49	Lalwani, Pritesh, 2015	Serum thiols as a biomarker of disease activity in lupus nephritis	PLoS ONE (10):e0119947	No diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas
50	Allen, E., 2006	A statistical analysis of the interrelationships between disease activity in different systems in systemic lupus erythematosus	Rheumatology (Oxford, England) (45):308-13	No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes No utiliza variables de desenlace adecuadas
51	Chan, R. W. Y., 2007	Expression of T-bet, a type 1 T-helper cell transcription factor, in the urinary sediment of lupus patients predicts disease flare	Rheumatology (Oxford, England) (46):44-8	No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes No utiliza variables de desenlace adecuadas
52	Bastian, H. M., 2007	Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XL II: factors predictive of new or worsening proteinuria	Rheumatology (Oxford, England) (46):683-9	No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes No utiliza variables de desenlace adecuadas
53	Chen, Yi-Ming, 2014	Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: a nationwide population-based study in Taiwan	Rheumatology (Oxford, England) (53):180-5	No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes
54	de Carvalho, Jozelio Freire, 2010	Male gender results in more severe lupus nephritis	Rheumatology international (30):1311-5	No utiliza variables de desenlace adecuadas
55	Tang, Zheng, 2011	Late onset lupus nephritis: analysis of clinical manifestations and renal	Rheumatology international (31):1625-9	No utiliza variables de desenlace adecuadas

		pathological features in Chinese patients		
56	Julkunen, Heikki, 2012	Nonrenal and renal activity of systemic lupus erythematosus: a comparison of two anti-C1q and five anti-dsDNA assays and complement C3 and C4	Rheumatology international (32):2445-51	No diseño longitudinal No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes No utiliza variables de desenlace adecuadas
57	Kfoury, Hala, 2014	Tubulo-reticular inclusions in lupus nephritis: are they relevant?	Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia (25):539-43	No utiliza variables de desenlace adecuadas
58	Stoll, T., 1997	Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus	The Journal of rheumatology (24):309-13	No utiliza variables de desenlace adecuadas
59	Urowitz, Murray B., 2007	Outcomes in patients with active lupus nephritis requiring immunosuppressives who never received cyclophosphamide	The Journal of rheumatology (34):1491-6	No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes
60	Bertoli, Ana M., 2008	Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): LXI. Value of C-reactive protein as a marker of disease activity and damage	The Journal of rheumatology (35):2355-8	No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes No utiliza variables de desenlace adecuadas
61	Enocsson, Helena, 2013	Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels reflect organ damage in systemic lupus erythematosus	Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine (162):287-96	No diseño longitudinal No diagnóstico de NL por biopsia renal en todos los pacientes No utiliza variables de desenlace adecuadas
62	Kim, Se Hoon, 2003	Glomerular C4d deposition indicates in situ classic complement pathway activation, but is not a marker for lupus nephritis activity	Yonsei medical journal (44):75-80	No diseño longitudinal No utiliza variables de desenlace adecuadas No excluye niños
63	Esdaille, JM, 1991	Predictors of one year outcome in lupus nephritis: the importance of renal biopsy	Quarterly Journal of medicine 81 (295): 907-918	No excluye niños
64	Gargiulo, Maria De Los Angeles, 2018	Cut-off values of immunological tests to identify patients at high risk of severe lupus nephritis	Medicina (Buenos Aires) (78): 329-335	No analiza la evolución renal, sólo el hecho de tener o no NL
65	Ghazanfari, Farshad, 2018	Renal histology in Indigenous Australians with lupus nephritis	International journal of rheumatic diseases (21):194-199	No utiliza variables de desenlace adecuadas
66	Pons-Estel GJ, 2017	Early discoid lupus erythematosus protects against renal disease in patients with SLE: longitudinal data from a large Latin American cohort	Lupus (26):76-83	No utiliza variables de desenlace adecuadas
67	Kwon OC, 2019	Non-albumin proteinuria as a parameter of tubulointerstitial inflammation in LN	Clinical Rheumatology 38: 235-241	No excluye niños
68	Londoño A, 2018	Tubulointerstitial damage in LN: a comparison of the factors associated with tubulointerstitial inflammation and renal scarring	Arthritis Rheumatol 70: 1801-1806	No excluye niños
69	Jakuszko K, 2017	Antibodies against monomeric C-reactive protein - a promising biomarker of lupus nephritis?	Clinical Biochemistry 50 (2017) 756-762	No utiliza medidas de asociación para ninguno de los factores pronósticos

70	Kwon O, 2018	Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus	Semin Arthritis Rheum. 2018 Dec;48(3):462-466	No utiliza variables de desenlace adecuadas
71	Jin J, 2019	Autophagy activity and expression pattern of autophagy-related markers in the podocytes of patients with lupus nephritis: association with pathological classification	Renal failure 2019 Vol.41 nº 1 294-302	No utiliza medidas de asociación para ninguno de los factores pronósticos

ABREVIATURAS

AAF: Anticuerpos antifosfolípido

AAMF: Análogos del ácido micofenólico

A β 2GP1: Anticuerpos anti- β 2glicoproteína-1

ACL: Anticuerpos anticardiolipinas

ACR: *American College of Rheumatology*

Auto-Ags: Auto-antígenos

AIC and BIC: criterios de información de Akaike y Bayesian (de "*Akaike and Bayesian information criterion*")

AL: Anticoagulante lúpico

ANA: Anticuerpos antinucleares

Anticuerpos anti-dsDNA: Anticuerpos de doble cadena anti-DNA

Anti-RNP: Anticuerpos anti-ribonucleoproteína nuclear U1

Anti-Smith: Anticuerpos anti-Sm

aPTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada (de "*activated partial thromboplastin time*")

ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II

AUC: áreas bajo la curva ROC (de "*area under the curve*")

BICLA: *BILAG-Based Composite Lupus Assessment*

BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*

CaMK IV: Proteína quinasa tipo IV calcio/calmodulin-dependiente

CFM: Ciclofosfamida

ClCr: Aclaramiento de Creatinina

Cr: Creatinina

DHEA: Dehidroepiandrosterona

DM: Diferencias de medias

dRVVT: Tiempo de dilución del veneno de la víbora de Russell (de “*dilute Russell viper venom time*”)

ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada

EULAR: *European League Against Rheumatism*

EULAR/ERA–EDTA: *European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association*

GLOSEN: Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología

GN: Glomerulonefritis

GWAS: *Genome-wide association studies*

HCQ: Hidroxicloroquina

IC: Intervalos de confianza

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

IHQ: Inmunohistoquímica

INF: Interferón

IRC: Insuficiencia renal crónica

IS: Inmunosupresor

ISN/RPS: *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society*

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

MAT: Microangiopatía trombótica

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad (de “*major histocompatibility complex*”)

MMF: Micofenolato de mofetilo

NL: Nefritis lúpica

NLA: Nefritis lúpica en adulto

NLJ: Nefritis lúpica juvenil

NLT: Nefritis lúpica de inicio tardío

OR: *Odds ratio*

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas (de “*Platelet Derived Growth Factor*”)

PCR: Proteína C reactiva

PICO: Paciente, Intervención, Comparación, Resultado y Tipo de Diseño de Estudio

Ratio P/C: Ratio proteína/creatinina

RR: Riesgo relativo

SAF: Síndrome Antifosfolípido

SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage index*

SELENA-SLEDAI: *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SER: Sociedad Española de Reumatología

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SLE-DAS: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score*

SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

SRI: *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*

TFG: Tasa de filtrado glomerular

TLR: *Toll-like receptors*

TNF α : Factor de necrosis tumoral α

T2T: *Treat-to-Target*

VEB: Virus Epstein-Barr

VSG: Velocidad de sedimentación globular

1. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, de etiología parcialmente conocida.

1.1 Epidemiología.

La incidencia varía de 1-10 por 100.000 personas/año con una prevalencia general en torno a 2-7 por 10.000 (1). En España, según el estudio EPISER 2020, su prevalencia en adultos es 91 casos por cada 100.000 habitantes, más alta que la mencionada en estudios epidemiológicos previos en nuestro país y más elevada que en otras zonas geográficas, con excepción de Norteamérica (2).

Estudios epidemiológicos han mostrado la influencia del género, edad y raza, así como de factores ambientales, hormonales y genéticos como desencadenantes de la enfermedad. Existe una elevada prevalencia de la enfermedad en mujeres (80-90%) comparada con los hombres, y se postulan factores tanto hormonales como genéticos para explicarlo. Hay muchas situaciones, ya sean fisiológicas, patológicas o terapéuticas, que pueden alterar los niveles de estrógenos en las mujeres (ej.: ciclo menstrual, estrés, corticoides, anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva) que podrían explicar la diferente incidencia de la enfermedad en estas situaciones (3). La incidencia del LES es mayor en mujeres entre los 15-44 años con una tasa mujer/hombre que varía entre 7-15:1. Sin embargo, la tasa de incidencia y prevalencia en niños es menor, con una incidencia en menores de 16 años de < 1 por 100.000 personas en estudios europeos y norteamericanos y con una tasa niñas/niños 3:1, debido probablemente a que los niveles de las hormonas sexuales en estas edades son mínimos. En las pacientes posmenopáusicas, esta tasa disminuye de nuevo a 8:1 (4-6). También parece que hay una tendencia en aumento en la prevalencia del LES en el tiempo (6).

Los estudios de tendencia racial muestran que la enfermedad es más frecuente en no caucásicos (3). Aunque la enfermedad está descrita en los 6 continentes, parece que la enfermedad es poco frecuente en África, sin embargo, es común entre los descendientes africanos en el resto del mundo. Las tasas de incidencia y prevalencia son hasta 2 y 3 veces más en descendientes africanos, asiáticos, hispanos, aborígenes australianos e indígenas de Estados Unidos y Canadá (1,3). Esto refleja la importancia de la predisposición genética y las diferencias en la exposición medioambiental

(infecciones, luz ultravioleta u otros factores) que podrían explicar un exceso de morbilidad en los pacientes no caucásicos.

Los agentes infecciosos pueden desencadenar la enfermedad alterando la inmunorregulación y causando daño tisular, con liberación de auto-antígenos (auto-Ags). La luz ultravioleta puede inducir apoptosis en los queratinocitos con liberación de auto-Ags nucleares que derivan en una respuesta autoinmune. Esto podría explicar la alta prevalencia de la enfermedad en países con mayor exposición solar (3).

Los factores relacionados con el cromosoma X también pueden ser importantes en la predisposición de las mujeres al LES. Al menos tres variantes genéticas predisponentes se localizan en los cromosomas X: IRAK1 (de "*Interleukin-1-Receptor-Associated Kinase 1*"), MECP2 (de "*Methyl-CpG Binding Protein 2*") y TLR7 (de "*Toll-like Receptor 7*") (7). También hay pruebas de un efecto de dosis génica, ya que la prevalencia de XXY (síndrome de Klinefelter) se multiplica por 14 en los hombres con LES en comparación con la población general de hombres, mientras que XO (síndrome de Turner) está infrarrepresentado en las mujeres con LES (8).

Hay determinados factores que afectan a la evolución de la enfermedad. Dependiendo del subgrupo epidemiológico, según raza/etnia, sexo y edad de inicio, tienden a presentar pronóstico diferente:

- Los individuos afroamericanos e hispanos mexicanos en Estados Unidos tienen un peor pronóstico renal que los individuos de origen caucásico, un hallazgo no totalmente independiente del estatus socioeconómico. Los individuos afroamericanos son más propensos a tener anticuerpos *anti-Smith* (anti-Sm) y/o anti-ribonucleoproteína nuclear U1 (anti-RNP), lesiones cutáneas discoides, proteinuria, psicosis y serositis (9–11).
- El estado clínico es peor en individuos con menor nivel de estudios. Este efecto parece reflejar en parte un peor cumplimiento terapéutico (9,12). El acceso de la población al Sistema de Salud varía de unos países a otros, incluso dentro de un mismo país, pudiendo haber diferencias en función del área geográfica (urbana o rural) y esto puede influir también en el retraso del diagnóstico de la enfermedad, especialmente de los casos menos graves (3).

- Los hombres con LES suelen tener mayor frecuencia de enfermedad renal, manifestaciones cutáneas, citopenias, serositis, afectación neurológica, trombosis, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y vasculitis que las mujeres. Por el contrario, el fenómeno de Raynaud, la fotosensibilidad y la ulceración de las mucosas son manifestaciones menos frecuentes en los hombres que en las mujeres. La mayoría de los estudios, aunque no todos, sugieren que los hombres tienen una mayor tasa de mortalidad a un año (13,14).
- El LES en niños tiende a ser más grave y sintomático que en los adultos, con una alta incidencia de erupción malar, nefritis, pericarditis, hepatoesplenomegalia y anomalías hematológicas (15–18).
- Tiende a ser más leve en pacientes con debut de inicio tardío (≥ 50 años), que suelen tener una presentación más parecida a la del lupus inducido por fármacos. Las características clínicas de estos pacientes son las siguientes (19–21):
 - Una menor proporción de mujeres afectadas que en los pacientes más jóvenes.
 - Menor incidencia de erupción malar, fotosensibilidad, púrpura, alopecia, fenómeno de Raynaud, afectación renal, del sistema nervioso central y hematológica.
 - Menor prevalencia de anticuerpos anti-La, anti-Sm y anti-RNP y de hipocomplementemia. Mayor prevalencia de factor reumatoide positivo.
 - Mayor prevalencia de síntomas de síndrome seco, serositis, afectación pulmonar y manifestaciones musculoesqueléticas.

1.2. Etiopatogenia

La patogenia del LES es parcialmente conocida y multifactorial (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos etiopatogénicos del Lupus eritematoso Sistémico.



Los factores ambientales, hormonales, genéticos, epigenéticos o inmunorreguladores están descritos como desencadenantes y pueden actuar de forma secuencial o simultánea sobre el sistema inmune (22). Una de las claves para el desarrollo de la enfermedad, es el desequilibrio entre la producción de células apoptóticas y un defectuoso aclaramiento del material apoptótico no digerido, que va a provocar la ruptura de la autotolerancia mediante la activación de linfocitos autorreactivos que, ante una estimulación repetida o crónica, pueden escapar a la autorregulación.

El aumento de la carga de las células apoptóticas puede estar generado por la exposición a toxinas, luz ultravioleta o infecciones, que también son posibles desencadenantes en el LES. Los restos apoptóticos que contienen ácidos nucleicos pueden estimular una respuesta inflamatoria a través de la activación de sensores intracelulares de ácidos nucleicos, como los receptores TLR intracelulares. Éstos sensores son responsables del reconocimiento de los patógenos virales y generan una respuesta productora de interferones (IFN) de tipo 1 (23).

1.2.1 Factores Inmunorreguladores.

Los INF tipo 1 y otras citoquinas contribuyen a estimular la respuesta inmune adaptativa T y B promoviendo la pérdida de tolerancia y la diferenciación de las células B. Una vez que se han formado los autoanticuerpos, las células B también pueden captar ácidos

nucleicos a través de los receptores Fc y los receptores de las células B que reconocen Fc (24).

Una vez que están activadas, las células B maduran, se expanden y secretan más anticuerpos, que potencian la respuesta adaptativa. Las anomalías de las células T y B son esenciales en la patogenia de la enfermedad. Los autoanticuerpos identificados en el LES suelen ser IgG de alta afinidad y con mutaciones somáticas, lo que sugiere que han surgido en los centros germinales, donde las células T proporcionan ayuda para el cambio de clase (23).

La célula B contribuye a la inmunopatogenia del LES por múltiples vías. Como progenitora de células plasmáticas, son la fuente de autoanticuerpos patogénicos. Además, median funciones de presentación de antígenos a las células T y co-estimuladoras, a través de la expresión de moléculas accesorias que se unen a sus receptores en las células T, y pueden contribuir a la producción de algunas citoquinas efectoras. La marcada hiperactividad de las células B en el LES se ve reflejada en la presencia en sangre periférica de plasmablastos CD19+ CD20-CD27++ que correlacionan con la actividad de la enfermedad y los anticuerpos de doble cadena anti-DNA (anti-dsDNA) en sangre.

Una vez activadas, las células B de memoria se diferencian en plasmablastos que, posteriormente, migran a la médula ósea o al tejido inflamado, convirtiéndose en células plasmáticas de memoria de larga duración. En el LES, la secreción de autoanticuerpos patológicos depende de las células de memoria de corta y larga duración, que se relacionan con los brotes y la cronicidad por la continua secreción de autoanticuerpos respectivamente (22).

La célula T parece tener también un papel relevante en la patología del LES. En concreto, la expansión de linfocitos T CD4+ facilita la activación de las células B y la producción de autoanticuerpos, mientras que los linfocitos T citotóxicos, promueven la respuesta inflamatoria local, contribuyendo al daño tisular (22).

La función inmunorreguladora de hormonas como estradiol, progesterona, testosterona o dehidroepiandrosterona (DHEA) y las hormonas pituitarias (incluyendo prolactina), podrían modular la incidencia y gravedad en el LES (25,26). Los estrógenos pueden

estimular la vía del INF tipo 1, mientras que la progesterona puede inhibirla, lo que sugiere que un desequilibrio entre ambas puede ser importante como desencadenante de la enfermedad (27).

1.2.2 Factores medioambientales.

Los factores medioambientales también tienen un papel importante en la etiología del LES al actuar sobre el sistema inmune:

- La infección por algunos virus, como el virus Epstein-Barr (VEB), puede inducir anticuerpos anti-dsDNA, síntomas *lupus-like* o brotes de lupus. Además, los pacientes con LES tienen títulos altos de anticuerpos frente al VEB, así como un aumento de carga viral circulante, y pueden hacer anticuerpos frente a retrovirus incluyendo a las regiones proteicas homólogas a los antígenos nucleares. Los anticuerpos de estas moléculas y los retrovirus endógenos, pueden contribuir al desarrollo de la autoinmunidad (28,29). Mecanismos similares se han observado con otros virus como *Parvovirus B19*, *Citomegalovirus*, bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* o micobacterias e infecciones parasitarias como tripanosomiasis (30–32).
- La luz ultravioleta puede producir efectos locales estimulando los queratinocitos en la superficie celular y secretar más citoquinas tipo IL-1, IL-3, IL-6, factor estimulante de granulocitos y factor de necrosis tumoral α (TNF α), estimulando a las células B para que secreten más autoanticuerpos. Además, puede interferir en el procesamiento de Ags mediante la activación de macrófagos (33).
- Hay otros factores que también se han relacionado con la enfermedad como la exposición a sílice, tabaco, disolventes industriales, pesticidas, metales pesados o contaminación (33).

1.2.3 Factores genéticos.

La base genética del LES está reconocida desde hace tiempo. Existe una mayor tasa de concordancia en gemelos monocigóticos que en dizigóticos y la elevada tasa de riesgo de recurrencia entre hermanos apoyan una fuerte heredabilidad. Los factores genéticos identificados hasta la fecha en diferentes GWAS (*genome-wide association studies*) son numerosos, conociéndose genes con variantes de riesgo, y cada gen confiere en general

un riesgo relativo <2. El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, de *major histocompatibility complex*) fue el primer locus de riesgo asociado al LES y los alelos dentro del locus MHC, aún confieren la mayor susceptibilidad genética al LES en la población general. Esto explica solo parcialmente el componente genético de acuerdo a los datos de heredabilidad, y se postula que el resto del riesgo podría residir en variantes raras individuales de cada familia, o en efectos epigenéticos. La mayoría de los *loci* identificados están asociados a múltiples enfermedades autoinmunes (23).

Se han descrito diferentes mecanismos de expresión genética en LES:

- Mecanismos de epigenética.
- Regulación de microRNA.
- Diferencias en expresión génica.

En relación con el desarrollo de nefritis lúpica (NL), se piensa que uno de los mecanismos principales está relacionado con el depósito de inmunocomplejos y la proliferación celular.

Los estudios mediante GWAS han identificado un variante asociada a la NL cerca del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, de *platelet-derived growth factor*) (34).

La expresión del PDGF y su receptor está aumentada en el tejido renal de pacientes con LES, y los anticuerpos anti-PDGF inhiben la proliferación de células mesangiales en modelos animales (35,36). El factor HER2 (también conocido como ERBB2) se sobreexpresa en la NL y puede ser regulado por el IFN y el IRF1. HER2 regula miR-26a, que a su vez regula la proliferación celular (23). Las células mesangiales son capaces de producir IFN, lo que puede amplificar los procesos inflamatorios locales, regular la expresión de HER2 e inhibir la diferenciación de las células progenitoras renales en podocitos, lo que compromete la cicatrización. A su vez, la proliferación mesangial y la función podocitaria están controladas en el LES por la actividad local de la proteína quinasa tipo IV calcio/calmodulín dependiente (CaMK IV) (37,38). El tratamiento de ratones MRL/lpr con un inhibidor de CaMK IV disminuye la producción de IFN y mejora la NL (39). Además, en el modelo MRL/lpr, se produce en los glomérulos TNF e IFN γ antes de que aparezca el infiltrado celular activo (40).

1.3. Diagnóstico y manifestaciones clínicas

Los pacientes con LES pueden presentar características clínicas variables que van desde una afectación leve a otras potencialmente mortales. La heterogeneidad clínica del LES plantea un reto para el clínico ya que puede parecerse a otras enfermedades, ya sean autoinmunes, infecciosas o hematológicas.

La evaluación inicial de la enfermedad requiere una anamnesis y una exploración física exhaustivas de todos los sistemas y valorar la exposición a drogas que puedan inducir lupus.

No disponemos de criterios diagnósticos de LES. Existen unos criterios de clasificación de LES, que se utilizan para estudios de investigación con el objetivo de homogeneizar las muestras de la población incluida, pero que pueden ayudar en la práctica clínica, en ocasiones, a diagnosticar pacientes. Los criterios de clasificación han sido elaborados en 4 ocasiones: *American College of Rheumatology (ACR) 1982*, *ACR revisados 1997*, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012* y *European League Against Rheumatism (EULAR)/ACR 2019 (41–43)*. Los criterios ACR son poco sensibles y no incluyen manifestaciones frecuentes como las cutáneas y neurológicas. En cuanto a los criterios SLICC de 2012 sólo permiten diagnosticar la enfermedad en un estadio avanzado y muy sintomático. Los criterios más recientes, elaborados por EULAR/ACR y publicados en 2019 (44), intentan ser igual de sensibles y específicos que los criterios SLICC de 2012 pero buscan clasificar/diagnosticar la enfermedad en estadios más precoces, ya que esto permite implementar de forma temprana una prevención y un tratamiento para prevenir el daño orgánico crónico.

Se debe de solicitar un estudio analítico que incluya hemograma, función hepática y renal, sistemático de orina para evaluar la presencia de microhematuria, piuria o la presencia de cilindros celulares, ratio proteína/creatinina (ratio P/C) en orina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), anticuerpos antinucleares (ANA) realizados preferiblemente por inmunofluorescencia (IFI), anticuerpos anti-dsDNA, anticuerpos antifosfolípido (AAF) y niveles de complemento (C3, C4, CH50). En los pacientes con ANA positivo, se deben realizar los anticuerpos nucleares extraíbles (ENA) que en algunos casos son marcadores específicos de LES como los anti-Sm.

Las principales características clínicas y la frecuencia de presentación al inicio, así como en cualquier momento de la evolución de la enfermedad se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia en las manifestaciones clínicas en Lupus Eritematoso Sistémico
(traducida y adaptada de (45) .

Signos y síntomas	% al inicio de la enfermedad	% en cualquier momento de la enfermedad
Astenia	50	74-100
Fiebre	36	40->80
Pérdida de peso	21	44->60
Artritis/artralgias	62-67	80-95
Piel	73	80-91
• Rash malar	28-38	48-54
• Fotosensibilidad	29	41-60
• Aftas	10-21	27-52
• Alopecia	32	18-71
• Fenómeno de Raynaud	17-33	22-71
• Púrpura	10	15-34
• Urticaria	1	4-8
Renal	16-38	45
• Nefropatía	5	11-18
Gastrointestinal	18	38-44
Pulmonar	2-12	24-98
• Pleuritis	17	30-45
• Derrame		24
• Neumonía		29
Cardiaco	15	20-45
• Pericarditis	8	8-48
• Soplos		23
• Cambios en ECG		34-70
Linfadenopatía	7-16	21-50
Esplenomegalia	5	9-20
Hepatomegalia	2	7-25
SNC	12-21	25-75
• Funcional		La mayoría
• Psicosis	1	5-52
• Convulsiones	0,5	2-20

ECG: electrocardiograma; SNC: sistema nervioso central.

Aproximadamente un 45% de los pacientes con LES desarrollarán NL y es una de las manifestaciones potencialmente más graves. Aunque existe una gran variabilidad en la forma de presentación, patología, y evolución, aproximadamente un 10-25% de los pacientes desarrollarán insuficiencia renal crónica (IRC), con una mortalidad del 10-20% a los 10 años (46). A pesar de que su pronóstico vital ha mejorado en los últimos años, el riesgo de muerte es aún de 2-3 veces el de la población general, siendo las infecciones, la nefropatía y la patología cardiovascular asociada las principales causas (47). Entre los factores demográficos asociados a un mayor riesgo de NL y a un peor pronóstico se

encuentran la edad, el sexo y la etnia. Así, la NL es más frecuente y más grave en determinadas etnias como la afroamericana, hispana y asiática (48,49). Aunque proporcionalmente el LES es más frecuente en mujeres, el riesgo de NL es mayor en varones con datos discordantes en la literatura, y es más grave cuánto más jóvenes son los pacientes (50).

La naturaleza y la gravedad de las características clínicas no siempre predicen la gravedad histológica subyacente y la biopsia renal es necesaria para obtener un diagnóstico preciso. La clasificación actual histopatológica de la NL fue revisada por la *International Society of Nephrology* y la *Renal Pathology Society* (ISN/RPS) en el año 2003 con una actualización en 2018 (Tabla 2) (51).

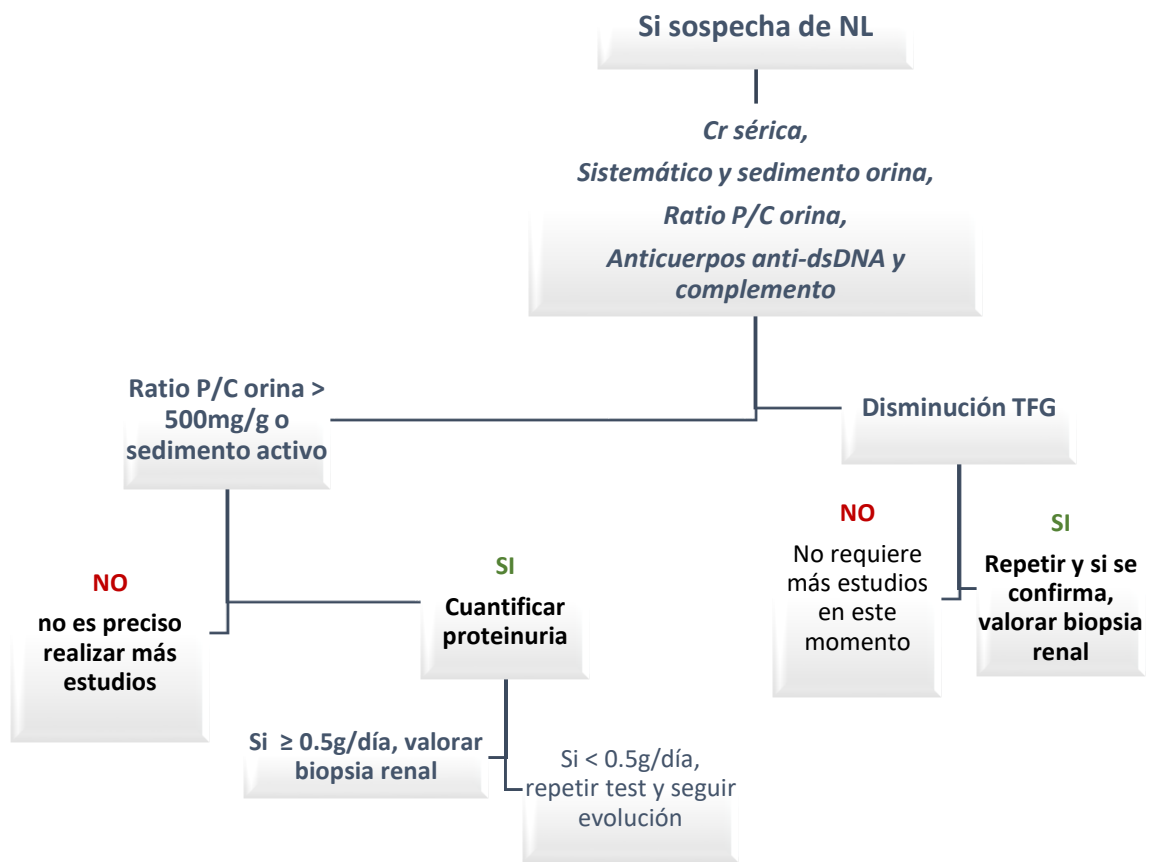
Tabla 2. Clasificación histológica de nefritis lúpica ISN/RSP 2018 (traducida y adaptada de (51,52)).

Clase histológica	Hallazgos histopatológicos	Riesgo de ERCA
Clase I	Depósitos de complejos inmunes en el mesangio	Muy bajo
Clase II	Depósitos de complejos inmunes en el mesangio e hiper celularidad mesangial	Muy bajo
Clase III (focal) y clase IV (difusa)	Hiper celularidad endo o extracapilar, depósitos de complejos inmunes subendoteliales Focal < 50% de glomérulos afectados Difusa > 50% de glomérulos afectados	25%
Clase V	Engrosamiento de la MBG, presencia de espículas, depósitos de complejos inmunes subepiteliales	<10%

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; MBG: membrana basal glomerular.

La biopsia renal debe realizarse en todos los pacientes con LES con datos clínicos o analíticos sugerentes de nefritis activa (Tabla 3), y el tratamiento y el pronóstico dependerán también de los hallazgos anatomopatológicos.

Tabla 3. Diagnóstico de afectación renal en Lupus Eritematoso Sistémico (traducido y adaptado de (53)).



NL: nefritis lúpica; Cr: creatinina; Ratio P/C: ratio proteínas/creatinina; TFG: tasa de filtrado glomerular.

La presencia de semilunas, necrosis fibrinoide y atrofia tubular son los factores histológicos asociados con peor pronóstico de la función renal. No obstante, sólo la presencia de fibrosis intersticial y el índice de cronicidad son comunes en la mayoría de los trabajos publicados, y se han objetivado como factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). La afectación vascular, aunque no forma parte de los criterios de clasificación ISN/RPS o los de actividad y cronicidad (Tabla 4) (54), no es infrecuente y también se asocia con una peor evolución (55).

Tabla 4. Índices de Actividad y cronicidad en nefritis lúpica (54).

Índice de actividad (0-24)

- Hiper celularidad endocapilar (0-3)
- Infiltración leucocítica (0-3)
- Depósitos hialinos subendoteliales (0-3)
- Necrosis fibrinoide/cariorrhexis (0-3) x2
- Semilunas epiteliales (0-3) x2
- Inflamación intersticial (0-3)

Índice de cronicidad (0-12)

- Esclerosis glomerular (0-3)
- Semilunas fibrosas (0-3)
- Atrofia tubular (0-3)
- Fibrosis intersticial (0-3)

*0= no presente; 1= <25% o leve; 2= 25-50% o moderado; 3= > 50% o extenso.

Las lesiones vasculares se han descrito sobre todo en pacientes con LES y AAF, pero también en ausencia de los mismos. La afectación vascular renal ha sido, en general, poco estudiada, pues raramente se hacen biopsias renales en los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) primario y porque la mayoría de los estudios en pacientes con LES se centran en la lesión glomerular por inmunocomplejos más que en la microangiopatía renal. La lesión más frecuente descrita en el SAF primario y asociado a LES es la microangiopatía trombótica (MAT), que se caracteriza por la presencia de trombos de fibrina en glomérulos o arteriolas en ausencia de depósitos de inmunocomplejos o células inflamatorias (56). Pero además de estas lesiones que se consideran agudas, se han descrito otras lesiones crónicas como la hiperplasia fibrosa de la íntima de las arterias interlobulillares, trombos recanalizados, oclusiones fibrosas o atrofia cortical focal. Sin embargo, estas lesiones que en su conjunto definen la nefropatía asociada a SAF (57), también pueden encontrarse en los pacientes con LES con independencia de los AAF (58). En general, la presencia de estas lesiones se ha asociado a una peor evolución renal (55), y no existe información en cuanto a la necesidad de asociar tratamiento con antiagregación o anticoagulación.

1.4. Tratamiento y valoración de respuesta.

El tratamiento de los pacientes con LES va a depender del órgano afecto y de la gravedad. Se ha trasladado la estrategia del “*Treat-to-target*” (T2T) de la artritis reumatoide con los siguientes objetivos: control de la actividad de la enfermedad, evitar o reducir daño acumulado, manejar y prevenir comorbilidades y mejorar la calidad de vida de los pacientes (59). Otro objetivo importante es minimizar la exposición a los glucocorticoides (GC), suspendiéndolos tan pronto como sea posible y utilizando las dosis más bajas, ya que se asocian a corto y largo plazo con mayor comorbilidad y daño crónico (60).

En 2019, EULAR propuso unas guías de manejo para pacientes con LES sin afectación renal, así como una serie de recomendaciones preventivas que se muestran en la Tabla 5 (61).

Tabla 5. Tratamiento de las manifestaciones no renales en Lupus Eritematoso Sistémico (61).

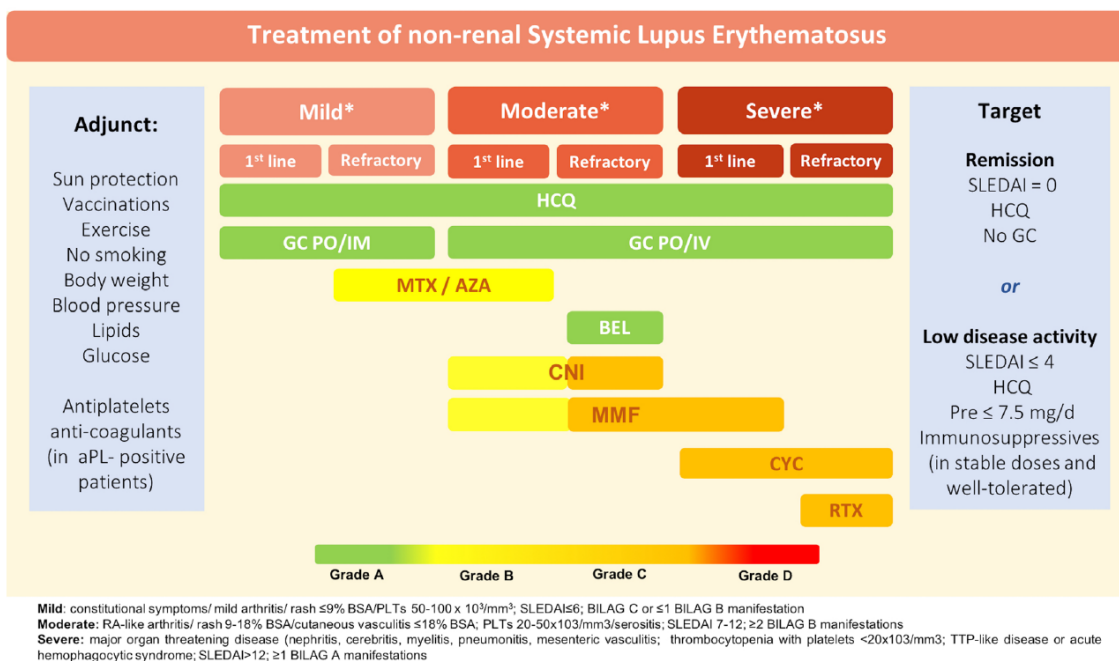


Figure 1 Treatment of non-renal SLE—recommended drugs with respective grading of recommendation. aPL, antiphospholipid antibodies; AZA, azathioprine; BEL, belimumab; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group disease activity index; CNIs, calcineurin inhibitors; CYC, cyclophosphamide; GC, glucocorticoids; HCQ, hydroxychloroquine; IM, intramuscular; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; Pre, prednisone; PO, per os; RTX, rituximab; PLTs: Platelets; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

Esta guía plantea como objetivo terapéutico la remisión (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI)= 0, en tratamiento con hidroxiclороquina (HCQ) y sin GC) o baja actividad (SLEDAI≤4, tratamiento con HCQ +/- prednisona ≤ 7,5mg/día +/- inmunosupresor (IS) estable), quizá, son unos criterios más estrictos que los criterios

DORIS (*Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus*) o LLDAS (*Lupus Low Disease Activity State*) recomendados en el T2T (Tabla 6) (59).

Tabla 6. Criterios de respuesta según estrategia *Treat-to-Target* (59).

Definición de remisión en Lupus Eritematoso Sistémico (DORIS, de “*Definition Of Remission In Lupus*”)

- SLEDAI clínico = 0
- Valoración global del médico (escala de 0-3) < 0,5
- Independientemente de la serología
- El paciente puede recibir tratamiento con antipalúdicos, glucocorticoides a dosis bajas (prednisona ≤ 5mg/día o equivalente) y/o dosis estable de tratamiento inmunosupresor, incluyendo terapia biológica

Definición de estado de baja actividad de la enfermedad lúpica (LLDAS, de “*Lupus Low Disease Activity State*”)

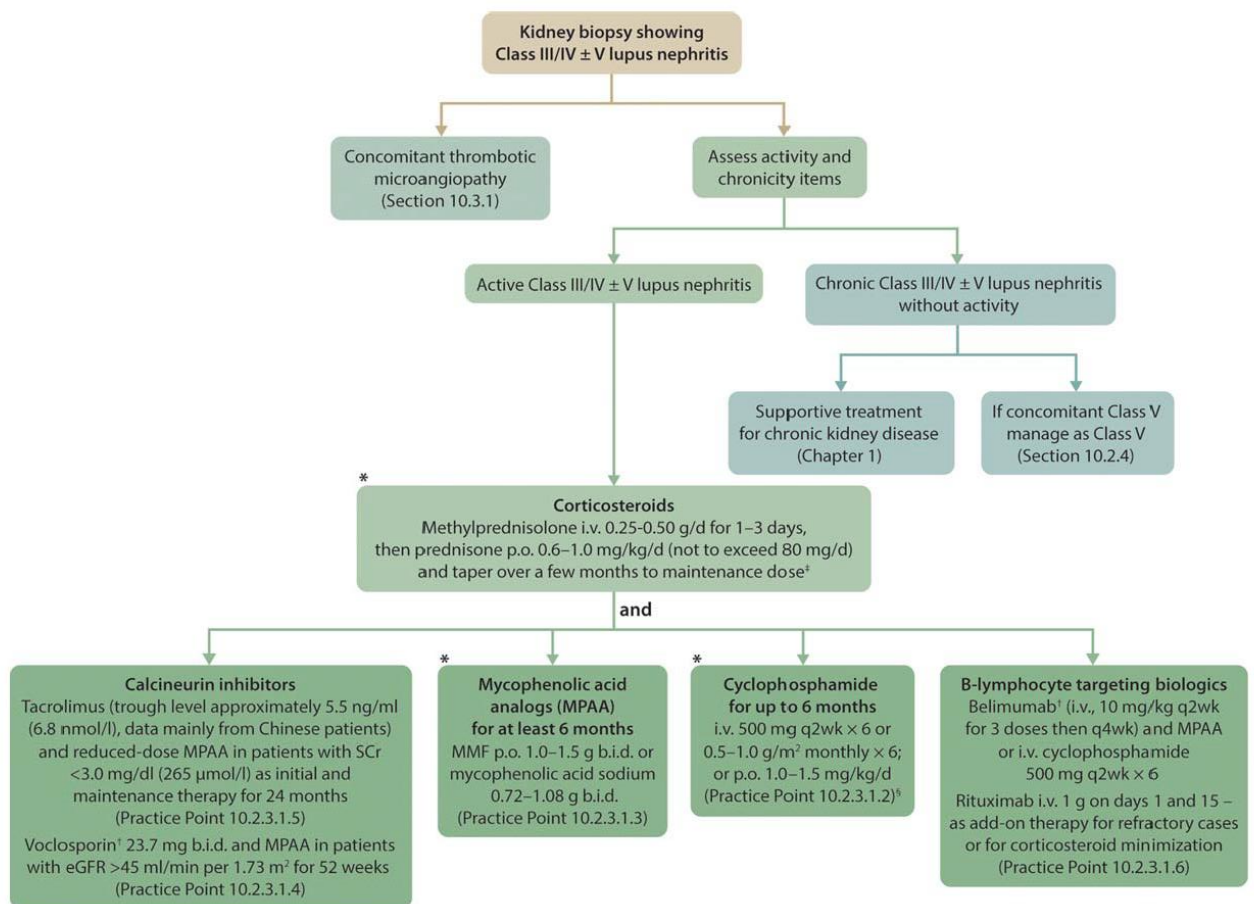
- SLEDAI 2000 (SLEDAI-2K) ≤ 4, sin actividad en órgano mayor (incluyendo renal, SNC, cardiopulmonar, vasculitis y fiebre) y sin AHAI ni actividad GI
- No nuevas manifestaciones de actividad lúpica (de acuerdo con SLEDAI-2k) comparada con la valoración previa
- SELNA SLEDAI-PGA (0-3) ≤ 1
- Dosis de prednisona o equivalente ≤ 7,5mg/día
- Tratamiento de mantenimiento con inmunosupresores o biológicos bien tolerado

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SNC: Sistema nervioso central; AHAI: anemia hemolítica autoinmune; GI: gastrointestinal; SELNA SLEDAI-PGA: Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment– Systemic Erythematosus Lupus Disease Activity Index- Physician Global Assessment.

En cuanto a los pacientes con NL, los objetivos terapéuticos específicos incluyen: a) alcanzar una remisión clínico-analítica completa o en su defecto, una remisión parcial; b) disminuir el riesgo de nuevos brotes de actividad; c) frenar la progresión hacia estadios de ERCA que pudieran precisar de tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante; d) disminuir la mortalidad; e) minimizar los efectos secundarios de los fármacos utilizados. Sin embargo, en este momento, quedan áreas de incertidumbre sobre fármacos “ideales”, grado de respuesta a obtener antes de pasar a pautas de mantenimiento, duración del periodo de mantenimiento, optimización del tratamiento en casos de recidivas, entre otras. Una de las guías actuales más importantes del manejo de la NL, *EULAR–European Dialysis and Transplant Association* (EULAR/ERA-EDTA) (62), recomienda el tratamiento con GC e IS tanto en la fase de inducción como de mantenimiento, además de contemplar el tratamiento alternativo con anticalcineurínicos y la terapia adyuvante para controlar posibles comorbilidades como anemia, enfermedad cardiovascular, o enfermedad metabólica ósea. Así, se recomienda

asociar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) para controlar la tensión arterial y por su efecto antiproteinúrico y renoprotector, e HCQ por su efecto beneficioso reduciendo las recidivas y el daño renal crónico acumulado. Sin embargo, posteriormente a esta guía, se han publicado las recomendaciones de la *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (53), en la que se tienen en cuenta otros tratamientos aprobados recientemente para el tratamiento de la NL, como belimumab y voclosporina, y la posibilidad de una terapia combinada desde el inicio, tanto con anticalcineurínicos (voclosporina y tacrolimus, principalmente) o biológicos como rituximab o belimumab (Tabla 7).

Tabla 7. Manejo de nefritis lúpica según guía KDIGO (53).



Bid: twice in day; eGFR: estimated glomerular filtration rate; i.v.: intravenous; MMF: mycophenolate mophetil; MPAA: mycophenolate acid analogues; p.o.: oral; q2wk: every 2 weeks; q4wk: every 4 weeks; SC: subcutaneous; SCr: serum creatinine.

A pesar del tratamiento IS, la incidencia de recaída de la afectación renal es elevada, variando de un 12 a un 45% en los primeros 2-5 años en las series más recientes de cohortes multicéntricas. A partir de los 5 años, la aparición de una recaída renal es cada vez menos frecuente, y resulta excepcional a partir de los 10 años de quiescencia. En las formas proliferativas, la aparición de una recaída, sobre todo de tipo nefrítico, condiciona peor supervivencia renal y del paciente, mientras que, en las membranosas, la recaída no parece influir en la supervivencia renal. Por tanto, la duración del tratamiento IS continúa siendo una duda no resuelta y motivo de controversia en las principales guías y recomendaciones de expertos. Ampliar la duración del tratamiento de mantenimiento hasta 30 meses parece reducir el riesgo precoz de recaídas y aumenta la supervivencia renal y del paciente. Por otro lado, la suspensión total del tratamiento IS de mantenimiento se debe hacer de forma lenta y progresivamente, vigilando posibles datos de recidiva renal o en otros órganos. No obstante, no existen estudios randomizados que comparen directamente mayor o menor tiempo de tratamiento usando el mismo régimen terapéutico (63,64). Por último, no existe una definición estándar de refractariedad, pero considerando el significado pronóstico adverso de no conseguir a los seis meses una reducción de la proteinuria basal de más del 50% o una proteinuria total por debajo de 1 g/24h, se ha propuesto la ausencia de remisión al menos parcial tras seis meses de tratamiento como el criterio principal de ineficacia (65,66).

Desafortunadamente, no disponemos de ningún biomarcador individual que permita establecer con precisión el pronóstico de la NL. No existe una buena correlación entre los marcadores séricos o urinarios, fáciles de determinar en la práctica clínica habitual, y la lesión histológica. No existe un límite definido entre los biomarcadores de actividad de la NL y los que realmente tienen un valor predictivo pronóstico. La complejidad aumenta cuando se considera globalmente la enfermedad, pues con elevada frecuencia la afectación renal aparece asociada a otros datos de actividad sistémica, y este hecho debería de tenerse en cuenta a la hora de considerar la gravedad y de establecer una estrategia terapéutica, no limitada únicamente a la NL.

Además de ser el *gold standard* del diagnóstico, la biopsia renal se considera el mejor biomarcador pronóstico. Proporciona datos sobre el grado de actividad y cronicidad de

las lesiones renales permitiendo estimar el alcance de la respuesta al tratamiento inmunosupresor y la necesidad o no de intensificar el mismo.

Se ha descrito una falta de respuesta histológica hasta en el 60% de los pacientes al final del tratamiento de inducción comparado con la respuesta clínica, y una mayor presencia de lesiones crónicas en estudios en los que se ha realizado una segunda biopsia de control (67). Esto lleva al planteamiento de la realización de biopsias renales “por protocolo” o ante determinadas situaciones, antes de plantear un cambio en el tratamiento en la respuesta parcial o incluso en la remisión clínico-analítica, ya que se ha visto que, por ejemplo, en pacientes asintomáticos pero que presentan proteinuria <1g/día y que en la biopsia renal tiene un índice de actividad > 3, tienen un riesgo elevado de recaída a corto plazo; sin embargo, pacientes con un índice de cronicidad > 3 o aparición de afectación tubulointersticial aguda o crónica en la rebiopsia, tienen mal pronóstico renal y estos pacientes no tendrían un beneficio claro en intensificar la inmunosupresión (68–70).

Por otra parte, la sensibilidad de la histología de rutina para detectar microtrombosis en los pacientes con NL con o sin AAF, está limitada por su relativa escasa frecuencia y por el tamaño pequeño de las muestras que se obtienen en la biopsia renal. Nuestro grupo ha descrito que la detección de agregados plaquetarios intravasculares CD61+ por inmunohistoquímica (IHQ) es más sensible y específica que las técnicas histológicas de rutina para detectar microtrombosis aguda (58). La presencia de microtrombosis intravascular CD61+ se asocia significativamente con mayor infiltración por macrófagos CD68+ intra y extraglomerulares.

La proteinuria es el biomarcador pronóstico urinario más utilizado. Es uno de los parámetros incluidos en los principales índices de actividad de la enfermedad como SLEDAI o BILAG (de *British Isles Lupus Assessment Group*). Su identificación puede ser por métodos semicuantitativos (tiras reactivas) o cuantitativos (medición de la proteinuria en una colección temporizada de la orina o ratio P/C o albúmina/creatinina en orina). Los primeros son vulnerables a una interpretación subjetiva, son semicuantitativos, no detectan los niveles bajos de proteinuria y no son específicos de NL. La determinación de proteinuria a los 3 y 6 meses después de haber iniciado el tratamiento de inducción tiene valor pronóstico (71), pero presenta también alguna limitación como es su persistencia sin otros datos de actividad, algo que puede ocurrir

en la nefropatía membranosa y en la ERCA. Otro marcador es el sedimento urinario, los hematíes, leucocitos (> 5 h o l/campo), y los cilindros celulares reflejan inflamación renal, pero su reproducibilidad es cuestionable, no son específicos de NL y no suelen medirse cuantitativamente. El aclaramiento de creatinina (ClCr, de “clearance of creatinine”) aunque define la función renal tampoco es un buen biomarcador pues puede estar normal incluso con afectación histopatológica extensa.

En la NL activa, la cifra de creatinina sérica (Cr sérica) al final del tratamiento de inducción se considera un marcador pronóstico para el desarrollo de IRC. Sin embargo, en los pacientes de larga evolución, no permite predecir si el deterioro es por actividad renal o por daño crónico, al igual que ocurre con el descenso progresivo en los valores de tasa de filtrado glomerular (TFG). De ahí que estos parámetros no formen parte de los índices actuales de actividad de la enfermedad. En cuanto a los anticuerpos anti-dsDNA y los niveles de las fracciones C3 y C4 de complemento, los datos referidos en la literatura son altamente inconsistentes, si bien en general puede decirse que tienen un bajo valor predictivo positivo, pero un alto valor predictivo negativo. Por tanto, carecen de la sensibilidad necesaria para ser considerados como biomarcadores ideales y no son específicos solo de afectación renal. Otros biomarcadores séricos identificados como la fracción de complemento C4d unida a hematíes, IL-17, IL-23 y los anticuerpos anti-C1q o, en orina, la fracción de excreción endotelial-1, MCP-1, VCAM-1 y TWEAK, no han sido reproducidos o validados en grandes cohortes de pacientes (72). Diferentes polimorfismos genéticos se han asociado a una mayor susceptibilidad para desarrollar NL (73), y algunos como los de STAT4 y RAGE a formas más graves (74,75).

1.5. Definición de respuesta al tratamiento e índices.

En la tabla 8, se muestran las definiciones de desenlace renal (remisión completa, remisión parcial, no respuesta y recaída) según el Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el diagnóstico y tratamiento de la NL (52).

Tabla 8. Definición de los desenlaces renales (adaptado de (52)).

DESENLACE	DEFINICIÓN
Remisión Completa	<ul style="list-style-type: none"> Proteinuria $\leq 0,5\text{g}/25\text{horas}$ o Ratio P/C orina $\leq 0,5\text{g}/\text{g}$

	<ul style="list-style-type: none"> • Sedimento urinario inactivo (≤ 5 hematíes/campo) • Albúmina sérica $\geq 3,5$g/dL • TFG normal o $\leq 10\%$ inferior a la existente antes el brote
Remisión Parcial	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la proteinuria $\geq 50\%$ con valores entre 0,6-3,5g/24horas o ratio P/C orina 0,6-3,5 g/g • Reducción de hematuria ≤ 10 hematíes/campo) • Albúmina sérica ≥ 3g/dL • TFG normal o $\leq 25\%$ inferior a la existente antes del brote
No Respuesta Recaída	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de respuesta completa o parcial • Reaparición o incremento significativo de hematuria (< 15 hematíes/campo) con hematíes dismórficos y/o cilindros hemáticos • Incremento sostenido de proteinuria: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1g/24horas o ≥ 1g/g en pacientes con respuesta completa - $\geq 50\%$ de la proteinuria basal en pacientes con respuesta parcial - Disminución de la TFG $\geq 25\%$ no atribuible a otras causas

TFG: tasa de filtrado glomerular; Ratio P/C: ratio proteína/creatinina).

Existen instrumentos que combinan muchos de los biomarcadores aislados previamente comentados con otros clínicos. La mayoría son índices de medición de la actividad de la enfermedad, aunque resulta un desafío debido a la heterogenicidad de la enfermedad (76,77). Permiten estandarizar el seguimiento del LES, valorar de forma más precisa la enfermedad, y facilitan la toma de decisiones terapéuticas. Según el consenso de expertos de terapias biológicas en LES de la Sociedad Española de Reumatología (SER), el SLEDAI en sus versiones actualizadas, SLEDAI-2K o *Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA)-SLEDAI, es un índice global numérico, breve, sencillo de aplicar, incluso para los no expertos, y puede ser el instrumento de elección (78). Junto con el BILAG, son los dos índices con una validación más completa y los más empleados; sin embargo, presentan una moderada fiabilidad y poca sensibilidad al cambio (79). El *Systemic Lupus Erythematosus- Disease Activity Score* (SLE-DAS), es un índice que discrimina mejor los cambios de actividad en el tiempo y que tiene buena

correlación con el SLEDAI-2k y PGA. Es más sensible que el SLEDAI-2K para detectar cambios clínicos significativos y presenta alta especificidad (77).

El desarrollo de los nuevos fármacos biológicos ha conllevado el diseño de nuevos índices compuestos como SRI (*SLE Responder Index*) o BICLA (*BILAG-Based Composite Lupus Assessment*), que miden respuesta al tratamiento e incluyen SLEDAI y BILAG, además de una valoración global de actividad por parte del médico (80).

El concepto de daño en el LES se ha convertido en una medida de desenlace importante, ya que no solo predice mortalidad, también capacidad funcional y utilización de recursos sanitarios. El índice de daño estructural más usado es el *SLICC/ACR damage index (SDI)*, instrumento validado para medir el daño acumulado en las personas con LES, que ha demostrado ser predictivo de supervivencia a largo plazo (81). Actualmente, el SDI está siendo revisado para intentar que discrimine entre morbilidad, independiente de la actividad de la enfermedad o el impacto en el paciente, pero relacionado con la mortalidad (82,83).

En cuanto a la afectación renal específicamente, otros autores han intentado definir un índice de medida de actividad de la NL teniendo en cuenta para ello diferentes grados de proteinuria en 24 horas y alteraciones del sedimento, pero éste no ha sido validado con posterioridad (84). Por lo tanto, no existe una herramienta pronóstica aceptada para la NL. El reconocimiento, en el momento del diagnóstico, de las características relacionadas con un peor pronóstico puede facilitar la instauración de un abordaje terapéutico precoz e intensivo. A pesar de las estrategias actuales de control estricto, del conocimiento de factores pronósticos, y del progresivo desarrollo de índices en esta enfermedad la realidad es que, por el momento, no existen instrumentos validados de predicción pronóstica de la NL. Por ello, planteamos la necesidad de buscar nuevos biomarcadores o índices compuestos, que tengan en cuenta varios tipos de marcadores y sus combinaciones, que junto a los ya conocidos permitan mejorar nuestra capacidad pronóstica en el LES renal, con una mejor fiabilidad y validez. El desarrollo de un índice pronóstico del a NL, y la demostración de su validez y fiabilidad, nos permitiría definir mejores estrategias terapéutica para estos pacientes.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Nuestra hipótesis es que la combinación de marcadores pronósticos existentes en la literatura, más otros que, a nuestro juicio, puedan o deban considerarse, nos permitirá establecer un índice pronóstico específico para la NL con mejor validez y fiabilidad, y un adecuado valor predictivo.

El objetivo general es desarrollar un índice para estimar el pronóstico de la NL a los 6 meses de diagnóstico e inicio de tratamiento que detecte de forma precoz aquellos pacientes con mal pronóstico renal y en los que haya que realizar un seguimiento más estrecho y/o un tratamiento más agresivo. Este índice debe ser fácil de aplicar en la práctica clínica habitual, a partir de los datos existentes en la historia clínica. Para ello nos planteamos los siguientes objetivos operativos:

1. Identificación y análisis crítico de los índices y marcadores pronósticos publicados (Subestudio 1).
2. Diseño y construcción de un índice compuesto de evaluación pronóstica de la NL (Subestudio 2).

Estos objetivos se han llevado a cabo mediante 2 subestudios consecutivos, siendo aprobados por el Comité Ético de Investigación (CEI) de nuestro centro (número de aprobación 17/061).

3. SUBESTUDIO 1: IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS CRÍTICO DE LOS ÍNDICES Y MARCADROES PRONÓSTICOS PUBLICADOS.

3.1. Métodos.

Realizamos una revisión sistemática de la literatura, utilizando la estrategia PICO (Paciente, Intervención, Comparación, Resultado y Tipo de Diseño de Estudio), dirigiéndose a estudios que evalúan la capacidad predictiva de factores, y combinaciones de factores, en NL.

Preparamos una estrategia de búsqueda para Medline, Embase y Cochrane Library (todas consultadas desde el inicio hasta el 10/2019). La estrategia de búsqueda electrónica utilizada en todas las bases de datos está disponible en las tablas 9-11 (ver en listado de tablas). Usamos texto libre completo y sinónimos MeSH para "nefritis

lúpica", "gravedad" y "evaluación de riesgos", y agregamos el filtro desarrollado por Terwee et al. para identificar estudios con una buena medida de predicción (85).

Sólo buscamos artículos publicados en inglés o español. También realizamos búsquedas manuales en las listas de referencias de los estudios incluidos en busca de artículos adicionales.

Los estudios fueron elegibles si incluían: i) adultos con NL confirmada por biopsia; ii) factores predictivos evaluados, índices o combinaciones de medidas o marcadores; iii) evaluaron la capacidad predictiva de los factores de pronóstico renal; iv) diseño longitudinal (retrospectivo y prospectivo) o de casos y controles y v) incluyeron al menos 20 pacientes. Se excluyeron los estudios en los que la población no era representativa (p. ej., los pacientes estaban en un tratamiento experimental o fueron seleccionados debido a un pronóstico particularmente precario), o en los que no se disponía de una medida de asociación. También se excluyeron los estudios en los que sólo se incluyeron niños o en los que no fue posible separar los resultados por grupos de edad.

Dos autores evaluaron de forma independiente los registros realizados con la búsqueda. Los títulos y luego los resúmenes, se examinaron con la ayuda de hojas de Excel preparadas por un gestor bibliográfico (EndNote®). Cuando el título de un artículo parecía relevante, se revisó el resumen para determinar su elegibilidad. Si había alguna duda, se recuperó el texto completo del artículo y se evaluó para su posible inclusión. Se discutió cualquier discrepancia entre los revisores y, de ser necesario, se remitió a un autor adicional para arbitraje. Las razones de la exclusión se registraron en todos los artículos no seleccionados (ver en listado de tablas, Tabla 12).

La evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos fue realizada por dos autores de forma independiente y luego discutida con el resto del equipo hasta que se alcanzó un consenso, utilizando la Escala de New Castle Ottawa (NOS) para los estudios de cohortes (86). Dependiendo de la evaluación, los estudios se clasificaron como riesgo de sesgo 'bajo', 'moderado' o 'alto'. Los datos recopilados incluyeron las características generales de cada estudio, los factores, los resultados medidos y los resultados de la asociación entre factores y pronóstico (ver en listado de tablas, Tabla 13).

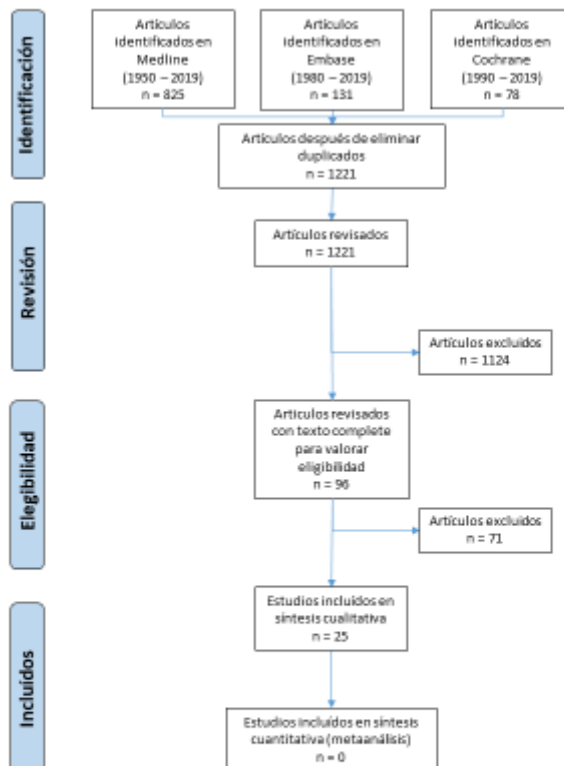
Las medidas del efecto se recopilaron como riesgo relativo (RR) o diferencias de medias (DM) con intervalos de confianza (IC) del 95%, preferentemente, o como los informó el artículo. Los objetivos primarios fueron muerte (todas las causas), remisión completa y

recaída para el tratamiento de mantenimiento. La certeza de la evidencia se determinó a través de los niveles de evidencia de Oxford 2011 (87). A pesar de nuestras intenciones iniciales, no se pudo realizar un metaanálisis debido a la alta heterogeneidad de los estudios.

3.2. Resultados

Con la estrategia de búsqueda, identificamos 1221 artículos (Figura 2).

Figura 2. Estrategia de búsqueda para la realización de la revisión sistemática de factores de mal pronóstico en nefritis lúpica.



De ellos, eliminamos 1123 tras revisión del título y el resumen y seleccionamos 96 estudios para revisión por texto completo, de los que finalmente, incluimos 25 (ver en listado de tablas, Tabla 12). Los motivos de exclusión de los 71 artículos eliminados tras la revisión por texto completo están disponibles en la Tabla 13 (ver en listado de tablas).

Los artículos incluidos tienen una amplia distribución geográfica. En cuanto al diseño de los mismos, 15 son estudios retrospectivos longitudinales, 9 prospectivos y un ensayo clínico. La media de seguimiento fue 4,9 años (rango entre 3 meses y 11 años). El riesgo de sesgo fue considerado bajo en 7 estudios y moderado en el resto. El número total de pacientes con NL incluidos fueron 2998, la mayoría de ellos mujeres (85%) con una edad media de 35 años.

Debido a la heterogeneidad de los resultados, decidimos agruparlos según: 1) respuesta renal y 2) eventos cardiovasculares y mortalidad.

1. Respuesta renal

Dividimos la respuesta renal en 2 grupos, de acuerdo con factores relacionados con IRC/ERCA o persistencia de actividad. Los factores predictores se muestran en las Tablas 14 y 15.

Tabla 14. Factores estudiados relacionados con Insuficiencia Renal crónica /Enfermedad renal crónica avanzada.

Autor, año	Definición de resultado	Factores	Medida de Asociación*	Resultado	p
<i>Duque de Sá Carneiro, 2018</i>	TFG < 60 ml/min/1,73m ² al final del seguimiento	Cr sérica	OR	24.1 (3.9-149.4)	0.001
<i>Go, 2018</i>	Tiempo hasta brote con proteinuria	Proteína de unión a la Vitamina D urinaria Edad < 40	HR	9.63 (1.69-54.57) † 16.59 (2.79-98.59) †	0.01 0.02
<i>Park, 2017</i>	Tiempo en meses hasta IRC (TFG < 60 ml/min/m ² 3)	Hipertensión TFG < 60ml/min/m ² No remisión completa en 1 año	HR	7.33 (2.19-24.51) † 4.92 (1.25-19.35) † 5.18 (1.05-22.58) †	0.001 0.023 0.043
<i>Pesickova, 2015</i>	Fallo renal de larga evolución (no respuesta, recidiva, aumento de actividad, aumento de actividad que requiere aumento de inmunosupresión o bolos de GC) o ERCA	Anticuerpos anti-PCR (ELISA)	OR	15.6 (1.2-771)	0.021
<i>Tang, 2017</i>	ERCA	Esclerosis Glomerular Lesión Vascular Índice de Cronicidad > 5			0,039 0,028 0,001

<i>Torres Salido, 2014</i>	ERCA	Cr sérica Proteinuria 24 horas TFG sNGAL Ratio FE NGAL/FE proteínas			0.001 0.011 <0.001 0.013 0.045
<i>Barber, 2012</i>	ERCA (Cr sérica > 200 mmol/L y/o TFG < 15 ml/min/m ² y/o diálisis > 6 meses o trasplante)	TFG > 90 ml/min/m ² TAD media > 100 mmHg	OR	0.15 (0.05-0.43) 3.56 (1.28-10.57)	<0.001 0.01
<i>Barr, 2003</i>	Valor de Cr sérica x2	Nivel socioeconómico bajo Medicare Raza Hispana Cr sérica > 1 mg/dl	RR	3.5 (1.2-11) ‡ 3 (1.1-8.1) ‡ 3.6 (1.1-11) ‡ 4.1 (1.6-10) ‡	0.03 0.03 0.03 0.004
<i>Faurschou, 2006</i>	Tiempo hasta ERCA (necesidad de diálisis o trasplante)	Duración de NL antes de la biopsia > 6m Cr sérica > 140 mmol/l GN proliferativa difusa Atrofia tubular	HR	9.3 (1.8-47) † 5.6 (1.3-22.7) † 8.9 (1.2-62.7) † 3.1 (1.3-6.9) †	0.006 0.016 0.028 0.007
<i>Franco, 2010</i>	Diálisis	TFG < 60 ml/min/m ² Hipertensión (TAS ≥ 140 mmHg o TAD ≥ 90 mmHg) Cr sérica > 1.2 mg/dl ISN/RPS Tipo IV ISN/RPS Tipo V	OR	15.28 (3.18-73.38) 3.97 (1.02-15.57) 4.34 (1.27-14.84) 3.17 (1.12-8.98) 0.10 (0.01-0.9)	0.007 0.04 0.02 0.03 0.04
<i>Hernández Molina, 2015</i>	Diálisis	MAT	RR	2.9 (1.1-8.1)	0.03
<i>Kanno, 2007</i>	Tiempo a remisión	Índice de cronicidad en la biopsia	HR	0,79 (0,62–0,99)	
<i>Korbet, 2000</i>	Tiempo hasta ERCA (Cr sérica > 6 mg/dl o inicio de terapia de remplazo)	Cr sérica (mg/dl) Anticuerpos anti-Ro (ELISA) No remisión (no alcanzar Cr sérica ≤ 1.4 mg/dl y	RR	2 (1.4-2.9) 3 (1.4-6.4) 8.2 (2.6-25.6)	0,0001 < 0,01 < 0,001

		proteinuria ≤ 0.33 g/d a los 5 años)			
<i>Nived, 2013</i>	ERCA (trasplante o diálisis durante al menos 3 meses)	Cr sérica (mg/dl) No cilindros SLEDAI renal	r	0.37 ^{'''} 0.34 ^{'''} 0.38 ^{'''}	
<i>Sahin, 2013</i>	ERCA	Cr sérica (mg/dl) TFG Proteinuria C4d en biopsia			0.023 0.029 0.056 0.06
<i>Huang, 2015</i>	Tiempo hasta ERCA	Fallo renal agudo Índice de Actividad Cr sérica Diámetro diastólico Ventrículo izquierdo	HR	0.058 [†] 1.357 [†] 1.009 [†] 8.829 [†]	0.07 0.02

Odds ratio (OR); † Hazard Ratio (HR); ‡ Riesgo relativo (RR); ''' Coeficiente de correlación (r)

Cr: creatinina; IRC: insuficiencia renal crónica; TFG: Tasa de filtrado glomerular; GC: glucocorticoides; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; anti-PCR: anti proteína C reactiva; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; SNGAL: serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin; MAT: microangiopatía trombótica.

Tabla 15. Variables relacionadas con persistencia de actividad.

Autor, año	Variable	Factores	Clase histológica	Medida de asociación	Resultado*	p
<i>Kobert, 2000</i>	Tiempo hasta remisión	Raza blanca Cr sérica Proteinuria GN tipo IV Estable a las 4 semanas No brotes de actividad renal	Tipo III con lesiones activas o necrotizantes> 50% del glomérulo N=24 (28%) Tipo IV N=35 (41%) Tipo V > 50% glomérulo o V + IV N= 26 (30%) 1 paciente inclasificable (1%)	RR	3,9 (1,5-10,1) 0,14 (0,06-0,30) 0,74 (0,64-0,85) 8,2 (3,4-19,8) 14,0 (2,6-74,3) 2,5 (1,2-5,1)	< 0,01
<i>Kasitanon, 2006</i>	Remisión completa	HCQ + MMF	Tipo V N=10 (34,5%) Tipo V + t IV N=19 (65,5%)			0,026
<i>Kanno, 2007</i>	Tiempo hasta remisión	Índice de cronicidad en biopsia	Todas, tipo IV N=52	HR	0,79 (0,62–0,99)	
<i>Moroni, 2009</i>	No respuesta o recidiva	Anti-C1q C3 C4	Tipo II N=10 (4%)	OR	11,8 (4,9-18,1)	< 0,0005 <0,005

			Tipo III N=25 (11%) Tipo IV N= 90 (40%) Tipo V N= 39 (17%) Tipo III+V N= 10 (4%) Tipo IV+V N= 19 (8%)		2,99 (1,5-5,8) 3,3 (1,7-6,5)	< 0,005
<i>Cai, 2010</i>	Tiempo hasta remisión	Anti-C1q GN Tipo IV GN Tipo V Ciclofosfamida	Tipo II N=12 (16%) Tipo III N=19 (26%) Tipo IV N=26 (36%) Tipo V N=16 (22%)	HR ajustada	0,229 (0,103-0,513) 0,176 (0,061-0,507) 0,109 ((0,037-0,322) 2,441 (1,179-5,054)	< 0,001 < 0,001 0,016
<i>Dall'Era, 2011</i>	Respuesta renal a 24 semanas	Ratio P/C orina Anti-dsDNA Complemento	Tipo III / III + V N=58 (18%) Tipo IV / IV + V N=252 (68%) Tipo V N=52 (14%)	OR	3,2 (2,1-5,1) 1,2 (0,8-2) 2,9 (1,7-5,2)	
<i>Erre, 2014</i>	Remisión	SAF renal AL AL + ACL	Tipo e II N=9 (18,8%) Tipo III N=13 (27,1%) Tipo IV N=19 (39,6%) Tipo V N=6 (12,5%) Tipo VI N=1 (2,1%)	OR	5,5 (1-29,4) 6,2 (1,4-27) 8 (1,7-37)	0,049 0,01 0,008
<i>Pinto Peñaranda, 2015</i>	Ausencia de remisión en 1 año	Proteinuria > 1.5g/d Cr sérica > 1.2mg/dl	NL Proliferativa (125, 83.9%): Tipo IV N= 95 (76%) Tipo III N= 20 (16%) Tipo V + III N= 5 (4%) Tipo V + IV N= 5 (4%)	OR	3,62 (1,29-10,13) 3,62 (1,59-8,23)	0,014 0,002
<i>Parodis 2017</i>	Niveles de sTNFR2 como biomarcador de actividad	Alteración en el índice actividad Proteinuria	Tipo III/IV+V N= 52 (81%) Tipo V N= 12 (19%)	r	0.28 0,42	0,03 0,001
<i>Ichinose, 2018</i>	Remisión	Podocitopatía a los 2 meses	Proliferativas N= 41 (56%)	OR	0,998 (0,996-0,999)	0,0027

			Membranosas N= 15 (21%)			
--	--	--	----------------------------	--	--	--

Odds ratio (OR); † Hazard Ratio (HR); ‡ Riesgo relativo (RR); "" Coeficiente de correlación (r)

Cr: creatinina sérica; GN: glomerulonefritis; HCQ: hidroxicloroquina; MMF: micofenolato de mofetilo; ratio P/C: ratio proteínas/creatinina; Anti-dsDNA: anticuerpos de doble cadena anti-DNA; SAF, síndrome antifosfolípido; AL, anticoagulante lúpico; ACL, anticardiolipinas; NL, nefritis lúpica; sTNFR2, serum soluble tumour necrosis factor receptor-2.

1.1 Insuficiencia Renal Crónica/Enfermedad Renal Crónica Avanzada

Un hallazgo importante en estos estudios fue la heterogeneidad en la definición de respuesta renal. Muchos estudios utilizaron ERCA como la necesidad de terapia de reemplazo con diálisis o trasplante renal y otros la progresión a IRC. Finalmente, otros autores utilizaron parámetros como progresión a fallo renal o el desarrollo de recaídas con proteinuria (88,89).

Los marcadores inmunológicos que están asociados con peores resultados, son los niveles de C3 y los títulos de los anticuerpos anti-C1q y anti-dsDNA. Entre los hallazgos histológicos, las GN proliferativas difusas y la presencia de atrofia tubular y MAT fueron los factores asociados con una peor evolución renal. El único factor demográfico asociado en algunos estudios fue la edad (diagnóstico de NL < 40 años) y la raza hispana. Finalmente, otros biomarcadores, que no se solicitan rutinariamente en la práctica clínica, como los niveles de anticuerpos anti-PCR o sNGAL (de Serum *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*) sérico o la proteína ligada a la vitamina D en orina, se han asociado con peor pronóstico renal (89–91).

El estudio publicado por *Tang et al.* (92), merece una mención especial por el diseño de un índice de riesgo para el desarrollo de ERCA. La presencia de semilunas celulares, esclerosis glomerular, semilunas fibrosas, fibrosis intersticial, un índice de actividad de $6,4 \pm 4,8$ o índice de cronicidad de $5,9 \pm 4,3$, la presencia de síndrome nefrótico y una TFG menor de 45 ml/min son las variables incluidas en este índice, que clasifica a los pacientes en 3 grupos (bajo, moderado y alto riesgo).

1.2 Persistencia de actividad

La persistencia de actividad se ha asociado con factores analíticos como proteinuria y Cr sérica, factores inmunológicos, principalmente anticuerpos anti-dsDNA, ACL, anticuerpos anti C1q, sTNFR2 (de “*serum soluble TNF receptor-2*”) y valores de complemento, así como factores histológicos, como clases histológicas tipo III/IV o la presencia de podocitopatía en la biopsia renal (65,93–96). De hecho, la podocitopatía es un factor predictor independiente de respuesta renal completa (OR 0,998; CI 95% : 0,996-0,999; p = 0,0027) (94).

Un estudio analizó específicamente el tiempo de respuesta (97), mostrando que la Cr sérica, proteinuria y la GN tipo IV se relacionaron con persistencia de actividad. *Kanno et al* (93), vieron también una peor evolución en relación con el índice de cronicidad en la biopsia.

Otros factores asociados a la persistencia de actividad, fueron la presencia de proteinuria > 1,5/día o síndrome nefrótico, el daño en la función renal (Cr sérica > 1,2 mg/dl o TFG <45 ml/min) (98), y la presencia de hipocomplementemia o positividad de anticuerpos anti-C1q y anti-dsDNA (99).

2. Eventos cardiovasculares y mortalidad

Se han descrito varios factores de riesgo predisponentes para la presencia de eventos cardiovasculares. Los factores epidemiológicos incluyen edad y tabaco (100). El valor de proteinuria, el deterioro agudo de la función renal y el hallazgo de GN tipo IV o MAT, se relacionaron también con el riesgo de eventos cardiovasculares (96,101). Los principales factores de riesgo relacionados con la mortalidad fueron la edad, SLEDAI y los hallazgos histológicos como la presencia de lesiones vasculares, depósitos inmunes vasculares o MAT (100).

Los valores de Cr sérica, TFG y proteinuria que determinan el pronóstico renal en este estudio, fueron los basales. No encontramos datos a largo plazo como en las recomendaciones EULAR (62). Los resultados se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Variables relacionadas con el desarrollo de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Autor, año	Definición del resultado	Variables	Medida de asociación	Resultado*	p
------------	--------------------------	-----------	----------------------	------------	---

<i>Barber, 2012</i>	Eventos vasculares no renales (infarto de miocardio, angina, ictus, accidente isquémico transitorio)	Esclerosis arterial MAT Vasculopatía lúpica Depósitos vasculares inmunes Edad biopsia > 35 años Tabaco Proteinuria > 4.4 g/día Tipo IV	OR	0.76 5.62 11.73 6.24 1.55 5.69 5.62 0.18	0.02
<i>Barber, 2012</i>	Mortalidad	Esclerosis arterial MAT Vasculopatía lúpica Depósitos vasculares inmunes Edad Inhibidores de la ECA y ARAII en el año de la biopsia SLEDAI > 12	OR	3.6 12.18 3.21 4.08 3.31 0.09 5.39	0.006 0.03
<i>Yang, 2012</i>	Mortalidad	Atrofia tubular Presencia de anti-dsDNA + anti-C1q	HR	8.32(1.30-51.07)† 4.4 (1.27-15.27) †	0.025 0.02
<i>Huang, 2015</i>	Enfermedad cardiovascular	Fallo renal agudo Índice actividad Cr sérica Diámetro diastólico final VI	HR	0.058† 1.357† 1.009† 8.829†	0.07 0.02
<i>Huang, 2015</i>	Mortalidad	Fallo renal agudo Score actividad Cr sérica Diámetro diastólico final VI	HR	0.058† 1.357† 1.009† 8.829†	0.07 0.02

*Odds ratio (OR), salvo que se indique lo contrario † HR

Abreviaturas: MAT: microangiopatía trombótica; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; Cr: creatinina; SLEDAI, "Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index".

4. SUBESTUDIO 2: DESARROLLO DE ÍNDICE PRONÓSTICO PARA NEFRITIS LÚPICA.

4.1. Métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo seleccionando pacientes ≥ 18 años clasificados como LES de acuerdo con los criterios revisados de ACR 1997 (42) y afectación renal confirmada por biopsia, según la clasificación ISN/RPS (102), que han realizado seguimiento en nuestro centro durante los últimos 20 años.

Variables y medidas:

Los datos se recogieron de las historias clínicas de los pacientes y se obtuvo información en los siguientes dominios: 1) demográficos; 2) cronológicos; 3) datos clínicos generales

incluyendo estado vital; 4) manifestaciones de LES definidas por los criterios de clasificación ACR y un índice de actividad (SLEDAI); 5) comorbilidades, incluyendo riesgo cardiovascular y causa de muerte; y 6) tratamiento previo a la NL, así como tratamiento de inducción y mantenimiento de la nefritis. El diagnóstico de SAF se realizó de acuerdo a los criterios de Sydney (103).

La **variable principal fue “mala evolución renal”** y se definió por la presencia de al menos uno de los siguientes:

- No respuesta al tratamiento: sedimento urinario activo, proteinuria $>0,5\text{g/día}$, función renal deteriorada (TFG $<90\text{ ml/min}$ o empeoramiento $>10\%$ comparado con el filtrado basal si estaba alterado).
- Recurrencia de la afectación renal: aumento de actividad renal que requiere intensificación del tratamiento. Definimos recidiva como la reaparición o aumento significativo de hematuria con hematíes dismórficos/cilindros hemáticos, un aumento significativo de la proteinuria y/o un descenso en el TFG $> 25\%$ no atribuible a otras causas (52).
- Fallo renal: definido según criterios SLICC (44) para daño renal crónico como ClCr (estimado/medido) $<50\%$, proteinuria $> 3,5\text{g/día}$ o ERCA (independientemente de diálisis o trasplante renal) mantenido durante 6 meses.

Como **variables independientes**, se incluyeron todos los posibles factores pronósticos, así como los posibles factores de confusión y las variables descriptivas habituales, que se recogieron de la historia clínica de los pacientes y fueron las siguientes:

- Demográficas: edad de inicio de la nefritis, género y etnia.
- Riesgo cardiovascular previo a la NL.
- Actividad clínica lúpica: manifestaciones extrarrenales y SLEDAI basal.
- Actividad serológica: anticuerpos anti-dsDNA por IFI, perfil de AAF (anticoagulante lúpico (AL) basado en aPTT (tiempo de tromboplastina parcial activada, de “*activated partial thromboplastin time*”), test de sílice o dRVVT (tiempo de dilución del veneno de la víbora de Russell, de “*dilute Russell viper venom time*”); anticardiolipinas (ACL) IgG y/o IgM; anti β 2-glicoproteína1 ($\alpha\beta$ 2GP1) IgG y/o IgM $> 40\text{UFL/ml}$, C3 bajo ($< 83\text{mg/dl}$) o C4 bajo ($< 14\text{mg/dl}$).

- Datos analíticos de afectación renal: Cr sérica, TFG, proteinuria/24horas, ratio P/C en orina, hematuria.
- Datos histológicos: índice de actividad, índice de cronicidad, tipo histológico, fibrosis intersticial, atrofia tubular y MAT. Las lesiones patológicas fueron evaluadas de acuerdo con la clasificación (ISN/RPS). Se aplicó el sistema Austin para calcular el resultado semicuantitativo de los índices de actividad y cronicidad (54).

Análisis estadístico

Se aplicó un enfoque estadístico de varios pasos para obtener un conjunto limitado de parámetros, óptimamente seleccionados y ponderados, que mostrasen una capacidad satisfactoria para discriminar entre pacientes con diferentes niveles de pronóstico.

Se comprobó la normalidad de las variables continuas para decidir qué tipo de pruebas de hipótesis utilizar. La única que presentó distribución normal fue la TFG y en este caso se utilizó la prueba t de Student. El resto de variables continuas no presentaron distribución normal, por lo que se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Se creó la variable dependiente “mala evolución renal” a los 6 meses, que es una variable combinada definida por la existencia de al menos una de las siguientes situaciones:

- Recurrencia renal.
- IRC.
- Necesidad de diálisis o trasplante.
- Falta de respuesta al tratamiento.

Se realizó un análisis descriptivo de la situación basal de los pacientes de forma global y por grupos. Para ello, se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, así como tablas de frecuencias y distribución de porcentajes para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente. Para la comparación de grupos con/sin mala evolución renal, se utilizaron análisis de contraste de hipótesis paramétricos y no paramétricos, dependiendo de la distribución de las variables.

La asociación entre factores pronósticos y mala evolución renal fue estudiada mediante regresión logística bivariable, usando mala evolución renal como variable dependiente y los factores pronósticos descritos en la literatura como variables independientes.

El modelo predictivo se estimó utilizando modelos de regresión logística multivariable, introduciendo en el modelo los factores pronósticos con significado teórico y aquellos que tenían una $p < 0,250$ en el análisis bivariante. Se construyeron modelos sucesivos hasta encontrar el más sobrio y con menores criterios de información de Akaike and Bayesian (AIC and BIC). El poder discriminatorio del modelo se cuantificó con el área bajo la curva ROC del modelo logístico final. El poder discriminatorio se definió como la capacidad del modelo para clasificar correctamente a los sujetos según tengan o no malos resultados renales.

4.2 Resultados.

Características basales

La muestra cuenta con 92 pacientes con NL, aunque sólo 73 se clasificaron según presentaran o no mala evolución renal. La mayoría eran mujeres (82%), de etnia caucásica (70%) y una edad media al inicio de la NL de 34 ± 15 años. Los pacientes presentaron unos valores medios de SLEDAI de 16 ± 7 ; Cr sérica $1,12 \pm 0,8$ mg/dl; TFG $84,3 \pm 4,7$ ml/min/1,73m², proteinuria $3,51 \pm 3,45$ g/24h y valores medios en los índices de actividad renal y cronicidad de $4,56 \pm 3,84$ y $1,34 \pm 1,59$. El 75% de los pacientes tuvieron manifestaciones extrarrenales y el 11% trombocitopenia. Los tipos histológicos más frecuentes fueron las formas proliferativas (78%) (tipos III o IV o una combinación de uno de ellos con el tipo V). La mayoría de los pacientes no presentaron fibrosis intersticial (62%) o atrofia tubular (66%). Desde el punto de vista serológico, el 76% tenía anticuerpos anti-dsDNA, el 29% ACL y el 20% anticoagulante lúpico (AL). Además, hay valores bajos de complemento C3 y C4 en el 67% y el 64% de los casos, respectivamente. Por último, el tratamiento previo más utilizado fueron los GC (60%).

Se realizó una descripción de la muestra total al inicio y se comparó el estado basal de los grupos con y sin mala progresión renal a los 6 meses (Tabla 17).

Tabla 17. Características basales: total y por evolución renal a 6 meses.

Característica	Total (n=73)	No mala evolución (n=58)	Mala evolución (n=15)	Valor p
Variables continuas: media \pm DE				
Edad de inicio (años)	34,4 \pm 15,5	32,2 \pm 13,9	44,4 \pm 19,1	0,024

SLEDAI	16,1±7,3	16,7±7,7	13,9±5,2	0,179
Creatinina (mg/dl)	1,12±0,81	1,04±0,76	1,41±0,94	0,041
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²)	84,3±4,7	88,3±5,2	69,8±9,8	0,106
Proteinuria (g/día)	3,51±3,45	3,83±3,76	2,35±1,55	0,155
Índice actividad renal	4,56±3,84	4,58±4,09	4,47±2,75	0,804
Índice de cronicidad renal	1,34±1,59	1,05±1,26	2,47±2,20	0,015
Variables categóricas: n (%)				
Sexo mujer	60 (82,2%)	50 (86,2%)	10 (66,7%)	0,078
Etnia				0,829
• Caucásica	48 (70,6%)	38 (70,4%)	10 (71,4%)	
• Asiática	2 (2,9%)	2 (3,7%)	-	
• Árabe	2 (2,9%)	2 (3,7%)	-	
• Hispana	14 (20,6%)	11 (20,4%)	3 (21,4%)	
• Otras	2 (2,9%)	1 (1,8%)	1 (7,1%)	
Manifestaciones extrarrenales	53 (75,7%)	41 (73,2%)	12 (85,7%)	0,492
Anemia hemolítica	7 (10,3%)	5 (9,1%)	2 (15,4%)	0,611
Afectación difusa S. Nervioso Central	7 (10,0%)	7 (12,5%)	-	1,331
Trombopenia (<50.000)	8 (11,8%)	4 (7,3%)	4 (30,7%)	0,038
Hematuria	56 (80,0%)	43 (78,2%)	13 (86,7%)	0,718
Cilindros celulares	32 (49,2%)	27 (50,0%)	5 (45,4%)	0,783
Tipo histológico				0,031
• No proliferativa (mesangial y membranosa)	16 (22,2%)	16 (28,1%)	-	
• Proliferativa	56 (77,8%)	41 (71,9%)	15 (100%)	
Anti-DNA	52 (76,5%)	41 (75,9%)	11 (78,6%)	1,000
Anticoagulante lúpico	10 (20,0%)	8 (18,6%)	2 (28,6%)	0,616
Anticardiolipina (Ig G o Ig M)	15 (29,4%)	12 (29,7%)	3 (30,0%)	1,000
Antiβ2-glicoproteína (Ig G/Ig M)	2 (7,7%)	2 (9,5%)	-	1,000
C3 bajo	47 (67,1%)	40 (72,7%)	7 (46,7%)	0,057
C4 bajo	45 (64,3%)	36 (65,4%)	9 (60,0%)	0,696
Fibrosis intersticial				0,017
• No	45 (61,6%)	40 (69,0%)	5 (33,3%)	
• Sí	28 (38,4%)	18 (31,0%)	10 (66,7%)	
Atrofia tubular				0,018
• No	44 (66,1%)	39 (68,4%)	5 (33,3%)	
• Sí	28 (38,9%)	18 (31,6%)	10 (66,7%)	
Microangiopatía trombótica	-	-	-	
Antipalúdicos previos	22 (32,8%)	19 (34,5%)	3 (25,0%)	0,737
Esteroides previos	42 (60,9%)	36 (64,3%)	6 (46,1%)	0,228
Inmunosupresores previos	18 (26,1%)	14 (25,0%)	4 (30,8%)	0,670

Evolución de los pacientes en función de los malos resultados renales.

Las principales diferencias entre los dos grupos a los 6 meses fueron: la edad de inicio (44 vs 32; p=0,024), valores más altos de Cr sérica (1,41 vs 1,04; p=0,041), mayor puntuación en el índice de cronicidad renal (2,47 vs 1,04; p=0,015), mayor frecuencia de trombocitopenia (30% vs 7%; p=0,038), tipo histológico proliferativo (100%) y mayor frecuencia de fibrosis intersticial (67% vs 32%; p=0,017) y atrofia tubular (67% vs 32%; p=0,018) (Tabla 17).

Los resultados del análisis bivalente mostraron que los factores que aumentan la probabilidad de mala evolución renal a los 6 meses son la edad del paciente (OR=1,05; p=0,020), la mayor puntuación en el índice de cronicidad renal (OR=1,67; p=0,006), la presencia de fibrosis intersticial (OR=4,44; p=0,016) o atrofia tubular (OR=4,33; p=0,018) y la trombopenia <50.000 por mm³ (OR=5,67; p=0,029) (Tabla 18).

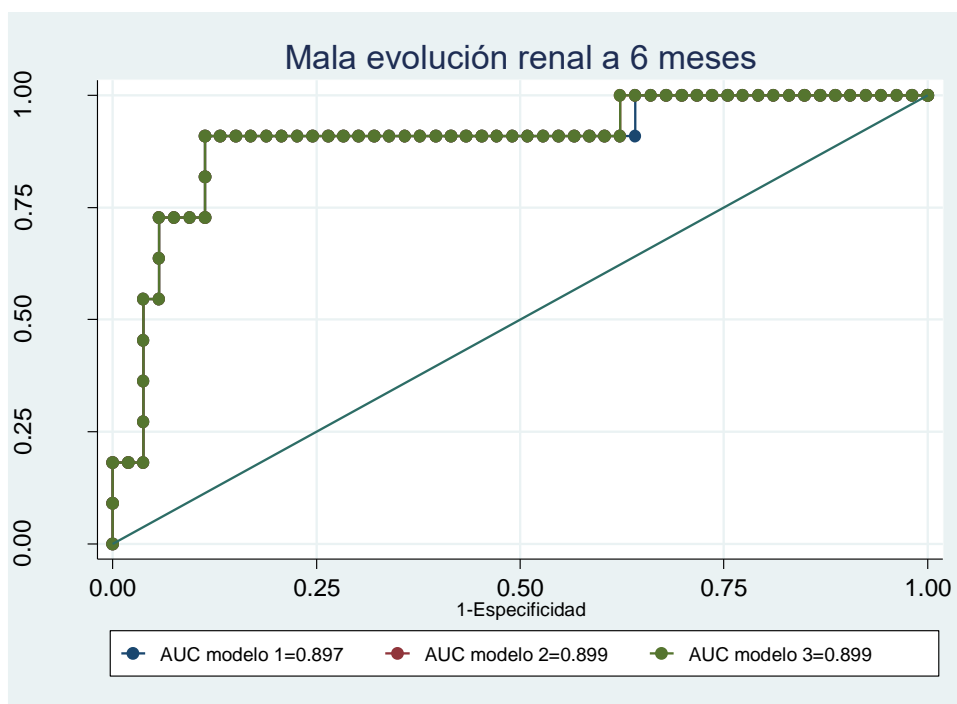
Tabla 18. Predictores de mala evolución renal a los 6 meses.

Predictor	Bivalente OR [IC 95%] (valor p)
Edad inicio (años)	1,05 [1,01-1,09] (0,020)
Tiempo inicio renal-biopsia (meses)	1,00 [0,99-1,01] (0,496)
Sexo mujer (%)	0,32 [0,09-1,18] (0,088)
SLEDAI	0,94 [0,86-1,03] (0,192)
Creatinina (mg/dl)	1,61 [0,85-3,03] (0,140)
Filtrado glomerular /ml/min/1.73m ²)	0,98 [0,97-1,00] (0,110)
Proteinuria g/día	0,80 [0,59-1,08] (0,147)
Tipo histológico proliferativo	-
Índice cronicidad renal	1,67 [1,16-2,42] (0,006)
Manifestaciones extrarrenales	2,19 [0,44-11,0] (0,338)
Trombopenia*	5,67 [1,19-26,9] (0,029)
C3 bajo	0,33 [0,10-1,06] (0,063)
Esteroides previos	0,48 [0,14-1,61] (0,233)
Antipalúdicos previos	0,63 [0,15-2,61] (0,526)
Inmunosupresores previos	1,33 [0,35-5,01] (0,670)
Fibrosis intersticial	4,44 [1,33-14,9] (0,016)
Atrofia tubular	4,33 [1,29-14,5] (0,018)

*<50.000 plaquetas/mm³

El análisis multivariante nos permitió seleccionar los 3 mejores modelos predictivos de mal resultado renal a los 6 meses, de acuerdo con diferentes parámetros de ajuste y discriminación (Tabla 11). Las áreas bajo la curva ROC (AUC, de “area under the curve”) obtenidas en este modelo, oscilaron entre 0,897 y 0,899, sin diferencias estadísticamente significativas (Figura 3).

Figura 3.- Comparación de curvas ROC de los modelos seleccionados: 6 meses.



AUC: área bajo la curva, de area under the curve.

El punto de corte de la probabilidad predicha fue elegido por el modelo que maximizaba los valores de sensibilidad (clasificación correcta de los malos resultados), especificidad (clasificación correcta de los negativos) y el porcentaje de clasificación global. Los principales predictores de mala evolución renal fueron la trombopenia, con OR superior a 30, y la fibrosis intersticial, con OR superior a 20, aunque en ambos casos los intervalos de confianza eran muy amplios (Tabla 19).

Tabla 19. Modelos predictivos de mala evolución a 6 meses.

Variables	Modelo 1 OR (valor p)	Modelo 2 OR (valor p)	Modelo 3 OR (valor p)

Edad (años)	1,04 [0,98-1,11] (0,180)	1,04 [0,98-1,11] (0,180)	1,04 [0,98-1,11] (0,178)
SLEDAI	0,99 [0,85-1,15] (0,922)		
Creatinina sérica (mg/dl)	0,91 [0,13-6,10] (0,921)	0,91 [0,13-6,09] (0,922)	
Proteinuria (gr/24h)	0,83 [0,49-1,38] (0,467)	0,82 [0,51-1,31] (0,405)	0,81 [0,51-1,28] (0,377)
Índice cronicidad	0,76 [0,26-2,23] (0,614)	0,75 [0,26-2,17] (0,595)	0,72 [0,31-1,67] (0,453)
Trombopenia presente*	22,0 [1,07-452,5] (0,045)	21,7 [1,1-428,1] (0,043)	20,3 [1,43-287,4] (0,026)
Fibrosis	33,6 [1,31-861,4] (0,034)	34,8 [1,45-833,1] (0,028)	35,9 [1,57-820,8] (0,025)
Esteroides	0,32 [0,05-2,01] (0,233)	0,32 [0,05-2,07] (0,232)	0,32 [0,05-2,06] (0,230)
C3 bajo	0,48 [0,04-5,14] (0,543)	0,45 [0,05-3,98] (0,477)	0,45 [0,05-3,94] (0,473)
Constante	0,038 [0-3,83] (0,165)	0,036 [0-3,25] (0,148)	0,03 [0-3,17] (0,145)
Bondad ajuste (HL)	p=0,156	p=0,218	p=0,306
AUC	0,897 (0,780-1,000)	0,899 (0,785-1,000)	0,899 (0,785-1,000)
Mejor punto de corte	Pr predicha ≥0,243 S=90,9% E=88,7% % CC=89,1	Pr predicha ≥0,235 S=90,9% E=88,7% % CC=89,1%	Pr predicha ≥0,225 S=90,9% E=88,7% % CC=89,1%

HL= Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow; Pr=probabilidad; S=sensibilidad; E=Especificidad;
CC=Clasificación correcta *<50.000 plaquetas/mm³

El modelo elegido para el mal resultado a los 6 años se muestra en la Tabla 20. A igualdad de sensibilidad y especificidad, hemos elegido el modelo con mayor probabilidad de predicción.

Tabla 20. Modelo predictivo elegido de mala evolución renal a los 6 meses.

Variables	Modelo OR (valor p)
Edad (años)	1,04 [0,98-1,11] (0,180)

SLEDAI	0,99 [0,85-1,15] (0,922)
Cr sérica (mg/dl)	0,91 [0,13-6,10] (0,921)
Proteinuria (g/día)	0,83 [0,49-1,38] (0,467)
Índice de cronicidad	0,76 [0,26-2,23] (0,614)
Trombopenia*	22,0 [1,07-452,5] (0,045)
Fibrosis	33,6 [1,31-861,4] (0,034)
Glucocorticoides	0,32 [0,05-2,01] (0,233)
C3 bajo	0,48 [0,04-5,14] (0,543)
Constante	0,038 [0-3,83] (0,165)
HL	p=0,156
AUC	0,897 (0,780-1,000)
Mejor punto de corte	Pr predicho $\geq 0,243$ S=90,9% E=88,7% % CC=89,1

HL= Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow; Pr=probabilidad; S=sensibilidad; E=especificidad;
CC=Clasificación Correcta

*<50.000 plaquetas/mm³

5. DISCUSIÓN.

Tras realizar esta revisión sistemática sobre los factores de riesgo en la progresión de la enfermedad renal en pacientes con NL, uno de los aspectos más importantes a destacar es la ausencia de marcadores específicos que permitan identificar el grupo de riesgo de pacientes que desarrollarán una enfermedad más grave.

A pesar de los avances en las opciones diagnósticas y terapéuticas de los últimos años, seguimos utilizando los mismos biomarcadores: Cr sérica, TFG, proteinuria y cambios en el sedimento urinario, como los más representativos en todos los dominios de la evolución del paciente con NL. El problema es que cuando aparecen este tipo de marcadores, ya existe un daño renal establecido. Una de las principales limitaciones de los ensayos clínicos en NL, ha sido considerar la función renal y la proteinuria como únicos criterios para evaluar la respuesta al tratamiento.

En el campo de los biomarcadores inmunológicos, los resultados no son diferentes. Esta afirmación se puede encontrar en estudios como el *de Korbet y Dall' Era et al* (65,97), en los que no encuentran asociaciones significativas que nos permitan cambiar nuestra actitud terapéutica, por lo que abogan por buscar mejores biomarcadores de respuesta. Por otro lado, sugieren que los cambios tempranos en la concentración de anticuerpos anti-dsDNA no diferencian entre respondedores y no respondedores. En cuanto a los anticuerpos anti-C1q, varios autores los describen como un biomarcador con alta sensibilidad y especificidad de actividad renal, excepto en formas no proliferativas y en pacientes con SAF (64). Finalmente, *Cai et al* (96), no sólo asocian este anticuerpo con actividad, sino como marcador de daño renal crónico, y lo describen como una herramienta no invasiva útil, para tipificar daño renal en NL, debido a que se asocia a la presencia de infiltrados leucocitarios, hiper celularidad endocapilar, necrosis fibrinoide y presencia de semilunas, por lo que la positividad de este anticuerpo justificaría pautas de tratamiento más intensas.

Uno de los aspectos que más comentarios ha suscitado en los últimos años, es el valor de la biopsia renal en estos pacientes. La necesidad de incorporar los hallazgos de la biopsia glomerular renal, la afectación del componente intersticial (atrofia tubular y fibrosis intersticial) y del área vascular, son factores fundamentales en el pronóstico de nuestros pacientes. Varios autores describen la asociación entre las lesiones histológicas encontradas en la biopsia renal y la evolución funcional, especialmente dependiendo de la clase histológica y la presencia de vasculopatía (100,104–107). Diversos autores han podido establecer una asociación entre lesiones histológicas, más centradas en el daño vascular, con un mayor riesgo cardiovascular o mortalidad en pacientes con NL (100,108). Por otro lado, sorprende que sólo hayamos encontrado un estudio que analice la asociación de los hallazgos histológicos con la mala respuesta al tratamiento. Las nuevas lesiones renales, como las lesiones tubulointersticiales y vasculares, pueden tener un papel fundamental en el pronóstico renal y la esperanza de vida de los pacientes con NL. En particular, cuando se evalúa además de la clasificación ISN/RPS, se sabe que el índice de actividad y cronicidad tiene un impacto significativo en el pronóstico renal (109). *Korbet et al.* (97) encontraron una asociación entre la evidencia de daño renal irreversible (esclerosis renal, atrofia tubular o fibrosis intersticial) con la

probabilidad de alcanzar la remisión. Estudios recientes han demostrado la utilidad de las biopsias renales para reducir el número de recaídas y permitir la suspensión de la inmunosupresión en pacientes con NL (68,69).

Sabemos que los factores cardiovasculares tradicionales son prevalentes en pacientes con LES, pero no explican completamente las altas tasas de eventos isquémicos hallados hasta ahora, lo que implica que otros factores inherentes a la enfermedad podrían explicar el aumento del riesgo (110).

La etnia hispana se asoció con peores resultados renales, esto puede ser un reflejo de otros aspectos sociales, como vivir en un entorno de pobreza o cobertura de salud limitada en algunos países (9,10,46)

Una de las principales deficiencias de la revisión sistemática, es la ausencia de estudios que analicen factores relacionados con el tipo de tratamiento recibido, la demora en iniciarlo, la intensidad de la terapia y la duración del tratamiento de mantenimiento. Todas estas preguntas son fundamentales a la hora de afrontar la realidad clínica habitual, qué tratamiento cuánto tiempo, qué papel juegan los GC, se pueden suspender, debido a los estrechos límites entre la eficacia del tratamiento y sus efectos secundarios. Sólo el estudio de Kasitanon *et al.* (111) demostró que el tratamiento con HCQ en estos pacientes era un factor protector frente a la evolución de la función renal, junto con el micofenolato de mofetilo (MMF).

Otras limitaciones de nuestra revisión son: el carácter retrospectivo de muchos estudios, la mayoría unicéntricos y con un número reducido de pacientes, la gran variabilidad y heterogeneidad en la definición de las variables a analizar (enfermedad renal crónica, remisión, respuesta al tratamiento, etc.) entre los diferentes artículos, la ausencia de medidas de asociación, como una razón de probabilidades, reemplazada por valores de p simples, y ninguna medida de la validez del modelo, como AUC para la predicción, sensibilidad o especificidad.

Con respecto al estudio para el diseño de un índice pronóstico de evolución de la función renal en pacientes con NL, los principales predictores de mala evolución renal fueron la trombopenia y la fibrosis intersticial.

Los pacientes de mayor edad tuvieron una peor evolución de la función renal en comparación con los pacientes más jóvenes (OR 1,05 [1,01-1,09] y $p = 0,020$). Kang *et al* (112), encontraron resultados similares, en 117 pacientes con NL seguidos durante una media de 76,5 meses. Los dividieron en tres grupos en función de la edad: NL juvenil (NLJ) si eran <18 años, NL adulto (NLA) entre 18-50 años y NL de inicio tardío (NLT) si eran > 50 años. Los resultados del estudio mostraron que los pacientes con NLT tenían un mayor índice de cronicidad, desarrollaban más ERC y morían más que los pacientes con NLJ o NLA. Por otro lado, Torrente-Segarra *et al*, analizaron los datos de la cohorte RELESSER (registro nacional de LES de la Sociedad Española de Reumatología) y vieron que los pacientes con LES juvenil, tenían el hasta un 25% de riesgo de recurrencia renal en comparación con los de inicio en edad adulta (casi el doble). También observaron que hasta el 28.9% de los pacientes con NL juvenil a los que se les realizaron nuevas biopsias, tuvieron cambio en la clase histológica. Esto último, junto a una mayor prevalencia de enfermedad renal en el LES juvenil, vieron que estaba asociado a un mayor uso de diferentes inmunosupresores, dosis altas de GC, rituximab, diálisis y trasplante renal (17).

Varios estudios han demostrado que la atrofia tubular y la fibrosis intersticial son factores independientes de mala evolución renal (65,97,104,106–108,113,114), así como el índice de cronicidad (115). Tang *et al* (92), han desarrollado y validado un score de riesgo para el desarrollo de ERCA en la NL, destacando la importancia de las lesiones tubulointersticiales (atrofia tubular y fibrosis intersticial) más que el subtipo histológico según la clasificación ISN/RPS (109). Estos cambios histopatológicos renales, se consideran un cambio crónico y una pérdida de función de las nefronas y, por tanto, se relacionarán con la mala evolución renal. Ayoub *et al* (116), han desarrollado un modelo de predicción del tratamiento en la NL, demostrando que la detección y el tratamiento precoz de la NL es esencial para conseguir buenos resultados renales a largo plazo. En este modelo predictivo han utilizado biomarcadores clásicos (proteinuria, TFG) y nuevos biomarcadores urinarios (citoquinas, quimioquinas). Este estudio ha demostrado que el valor predictivo de la proteinuria en la NL es complicado porque la proteinuria puede representar una lesión renal aguda debida a la inflamación y a la disfunción podocitaria, o una lesión renal crónica debida a la cicatrización tras la inflamación. Sin embargo, las

variables clínicas y demográficas fueron relativamente más importantes que cualquier biomarcador urinario novedoso.

Como hemos expuesto anteriormente, una de las principales limitaciones de los ensayos clínicos en la NL ha sido considerar la función renal y la proteinuria como únicos criterios para evaluar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, el concepto de objetivo histopatológico surgió de la observación de que el resultado clínico basado en la proteinuria y/o el análisis de orina y el resultado histopatológico basado en la repetición de las biopsias renales son discordantes. Estudios recientes han demostrado que un índice de actividad y cronicidad >3 correlaciona con una mayor incidencia de recaída e IRC, respectivamente, en la NL (68). Los matices de las lesiones histológicas se han convertido en la piedra angular de la evolución de la función renal. Varias publicaciones han demostrado que el daño crónico en el compartimento tubulointersticial y los distintos tipos de lesiones vasculares contribuyen de forma significativa a la asociación con una mala función renal a largo plazo (68,100,104,106,107). Korbet *et al* (97), han demostrado una asociación significativa entre la evidencia de daño renal irreversible (esclerosis renal, atrofia tubular o fibrosis intersticial) con el impacto negativo en el logro de la remisión.

Recientemente, hemos demostrado que los hallazgos histológicos en las biopsias renales repetidas de los pacientes con NL suelen presentar discordancia en relación con la expresión clínica. En la repetición de la biopsia, el índice de cronicidad fue más influyente sobre la progresión de la IRC que el cambio a clases patológicas inferiores. Los datos histológicos de las biopsias renales repetidas en la NL podrían ser útiles para guiar el enfoque terapéutico (105). Por este motivo, los estudios prospectivos aleatorios como el de "*Per-protocol repeat kidney biopsy in incident cases of LN*" (68), deberían arrojar algo más de luz sobre la posibilidad de cambiar el curso de la NL.

En el presente estudio, la presencia de trombocitopenia por debajo de 50.000 células/mm³ se ha identificado como un importante factor de riesgo para la progresión del daño renal. El hallazgo de trombocitopenia no se produjo en el contexto de una manifestación asociada a la MAT, sino como una manifestación sistémica extrarrenal más grave del LES. Clark *et al*, observaron que los estudios cinéticos realizados en pacientes con LES han mostrado evidencias de consumo de plaquetas, y la mayoría de

los autores coinciden en que los pacientes con LES muestran evidencias de trombocitopenia compensada (117). En el pasado se pensaba que esto estaba relacionado con la presencia de anticuerpos circulantes contra las plaquetas (118,119), pero pruebas más recientes apoyan la hipótesis de que el factor antiplaquetario en el LES es un complejo inmunitario circulante (118,120,121). De ahí que la trombocitopenia pueda reflejar la interacción de la plaqueta con un complejo inmunitario de tamaño o configuración críticos, que provoca daño tisular y actividad de la enfermedad asociada (122). La presencia de trombocitopenia en el debut debe alertarnos de una peor evolución de los pacientes con NL y, por tanto, debemos intentar ser más agresivos con el tratamiento inmunosupresor. Las alteraciones hematológicas, especialmente la trombocitopenia, son muy prevalentes entre los pacientes con LES y, al mismo tiempo, se ha señalado como un factor pronóstico importante de la evolución del mismo. Varios estudios han demostrado que la trombocitopenia se correlaciona con la actividad de la enfermedad (artritis, manifestaciones neurológicas y nefritis), y debe considerarse como un factor pronóstico, identificando a los pacientes con un curso agresivo de la enfermedad (122–124).

Este subestudio está sujeto a limitaciones debido al pequeño tamaño de la muestra y a su carácter retrospectivo en un solo centro. Sin embargo, los puntos fuertes son que se trata de una experiencia del mundo real, en la práctica clínica habitual y un largo tiempo de seguimiento, con homogeneidad en los resultados histológicos. Nuestro modelo predictivo, muestra una buena capacidad de discriminación con un área bajo la curva cercana a 0,9. Además, sugiere que nuestro índice pronóstico puede ser útil en la práctica clínica para detectar qué pacientes con NL pueden tener un peor pronóstico renal y modificar nuestro enfoque terapéutico para preservar la función renal.

El siguiente paso para poder estratificar a los pacientes en diferentes grados de riesgo, es la validación del índice en una cohorte externa y en otra interna, ésta última con pacientes nuevos, diferentes a los ya incluidos para la elaboración del índice.

CONCLUSIONES.

1. Actualmente no disponemos de biomarcadores validados que establezcan el pronóstico de la NL, y aunque existen numerosos estudios que mencionan la utilidad de los diferentes biomarcadores sobre actividad, no se ha podido demostrar una relación clara entre actividad y pronóstico. Además, muchos de los marcadores propuestos son difícilmente reproducibles en la práctica clínica.
2. La heterogeneidad de estudios en la definición de desenlaces renales complica la estratificación de riesgo en estos pacientes.
3. La determinación de anticuerpos anti-C1q puede ser útil para evaluar la actividad renal e incluso la cronicidad.
4. Una nueva mirada a las lesiones histológicas, incluidas las túbulo-intersticiales y las lesiones vasculares, podría jugar un papel fundamental en el pronóstico renal y vital de este grupo de pacientes.
5. Son necesarios más estudios prospectivos multicéntricos con un gran número de pacientes para analizar nuevos biomarcadores (datos epidemiológicos, clínicos, inmunológicos e histológicos) de mala evolución renal en pacientes con NL.
6. Hemos desarrollado un índice pronóstico de mala evolución renal en pacientes con NL que combina factores demográficos, clínicos, analíticos e histopatológicos, fácil de utilizar en la práctica clínica habitual y que podría ser una herramienta eficaz en la detección y manejo precoz de los pacientes.
7. Uno de los hallazgos más significativos de nuestro trabajo, es la asociación de una manifestación extrarrenal, como la trombopenia moderada-severa, con peor evolución renal en pacientes que no tenían datos de microangiopatía trombótica en la histología.

ANEXO A: BIBLIOGRAFÍA

1. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010 Feb;39(4):257–68.
2. Cortés Verdú R, Pego-Reigosa JM, Seoane-Mato D, Morcillo Valle M, Palma Sánchez D, Moreno Martínez MJ, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2556–62.
3. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308–18.
4. Huemer C, Huemer M, Dorner T, Falger J, Schacherl H, Bernecker M, et al. Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria. *J Rheumatol*. 2001 Sep;28(9):2116–9.
5. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Sep;11(5):352–6.
6. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1945–61.
7. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72 Suppl 2(0 2):ii56–61.
8. Diokno AC, Brown MB, Herzog AR. Relationship between use of diuretics and continence status in the elderly. *Urology*. 1991 Jul;38(1):39–42.
9. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Andrade R, McGwin G, Vilá LM, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum*. 2007 May 15;57(4):576–84.
10. Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. *Arch Intern Med*. 1990 Apr;150(4):849–53.
11. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum*. 1990 Jan;33(1):37–48.
12. Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med*. 1991 Oct;91(4):345–53.
13. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus*. 2010 Feb;19(2):119–29.
14. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017 Jun;26(7):698–706.
15. Schaller J. Lupus in childhood. *Clin Rheum Dis*. 1982 Apr;8(1):219–28.

16. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, De Uña-Álvarez J, Balboa-Barreiro V, López-Longo FJ, et al. Relationship between damage and mortality in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun;48(6):1025–9.
17. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, Sánchez-Alonso F, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):1047–55.
18. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993 Mar;72(2):113–24.
19. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Nov;83(6):348–59.
20. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C, Members of CaNIOS/1000 Faces of Lupus. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):38–44.
21. Riveros Frutos A, Holgado S, Sanvisens Bergé A, Casas I, Olivé A, López-Longo FJ, et al. Late-onset versus early-onset systemic lupus: characteristics and outcome in a national multicentre register (RELESSER). *Rheumatology*. 2021 Apr 6;60(4):1793–803.
22. Doglio M, Alexander T, Del Papa N, Snowden JA, Greco R. New insights in systemic lupus erythematosus: From regulatory T cells to CAR-T-cell strategies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Sep;S0091674922010569.
23. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Dec;12(12):716–30.
24. Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, Beaudette BC, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature*. 2002 Apr 11;416(6881):603–7.
25. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1251–62.
26. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2100–10.
27. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Dec;10(12):740–51.
28. James JA, Robertson JM. Lupus and Epstein-Barr. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jul;24(4):383–8.
29. Jog NR, James JA. Epstein Barr Virus and Autoimmune Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2020;11:623944.

30. Quaglia M, Merlotti G, De Andrea M, Borgogna C, Cantaluppi V. Viral Infections and Systemic Lupus Erythematosus: New Players in an Old Story. *Viruses*. 2021 Feb 11;13(2):277.
31. Navarra SV, Leynes MSN. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Oct;19(12):1419–24.
32. Battaglia M, Garrett-Sinha LA. Bacterial infections in lupus: Roles in promoting immune activation and in pathogenesis of the disease. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100078.
33. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Jun;31(3):306–20.
34. Chung SA, Brown EE, Williams AH, Ramos PS, Berthier CC, Bhangale T, et al. Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Dec;25(12):2859–70.
35. Matsuda M, Shikata K, Makino H, Sugimoto H, Ota K, Akiyama K, et al. Gene expression of PDGF and PDGF receptor in various forms of glomerulonephritis. *Am J Nephrol*. 1997;17(1):25–31.
36. Ostendorf T, Rong S, Boor P, Wiedemann S, Kunter U, Haubold U, et al. Antagonism of PDGF-D by human antibody CR002 prevents renal scarring in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr;17(4):1054–62.
37. Ichinose M. [The cutting-edge of medicine; cutting edge of COPD therapy]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2013 Jul 10;102(7):1822–8.
38. Ichinose K, Ushigusa T, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, et al. Lupus Nephritis IgG Induction of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase IV Expression in Podocytes and Alteration of Their Function. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Apr;68(4):944–52.
39. Ichinose K, Juang YT, Crispín JC, Kis-Toth K, Tsokos GC. Suppression of autoimmunity and organ pathology in lupus-prone mice upon inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase type IV. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):523–9.
40. Tshilela KA, Ikeuchi H, Matsumoto T, Kuroiwa T, Sakurai N, Sakairi T, et al. Glomerular cytokine expression in murine lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Feb;20(1):23–9.
41. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271–7.
42. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
43. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86.
44. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*. 2020 Nov;32(6):590–6.
45. Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med*. 1995 Apr;97(4):79–94.

46. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, et al. Characterization of Patients With Lupus Nephritis Included in a Large Cohort From the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2891.
47. Rúa-Figueroa I, Erausquin C. FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. SEMINARIOS DE LA FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA. 2008;9(4):219–34.
48. Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(9):1620–8.
49. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11(3):152–60.
50. Ding Y, He J, Guo JP, Dai YJ, Li C, Feng M, et al. Gender differences are associated with the clinical features of systemic lupus erythematosus. *Chin Med J*. 2012 Jul;125(14):2477–81.
51. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):789–96.
52. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología*. 2022 Oct;S021169952200159X.
53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021 Oct;100(4S):S1–276.
54. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. *The American Journal of Medicine*. 1983 Sep;75(3):382–91.
55. Moss KE, Isenberg DA. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and SLE alone. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Aug;40(8):863–7.
56. Griffiths MH, Papadaki L, Neild GH. The renal pathology of primary antiphospholipid syndrome: a distinctive form of endothelial injury. *QJM*. 2000 Jul;93(7):457–67.
57. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2569–79.
58. Galindo M, Gonzalo E, Martinez-Vidal MP, Montes S, Redondo N, Santiago B, et al. Immunohistochemical detection of intravascular platelet microthrombi in patients with lupus nephritis and anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):1003–7.

59. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Mar;18(3):146–57.
60. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jan;15(1):30–48.
61. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736–45.
62. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713–23.
63. Grootsholten C, Berden JHM. Discontinuation of immunosuppression in proliferative lupus nephritis: is it possible? *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jun;21(6):1465–9.
64. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P, et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jun;21(6):1541–8.
65. Dall’Era M, Levesque V, Solomons N, Truman M, Wofsy D. Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000089.
66. Houssiau FA, Lauwerys BR. Current management of lupus nephritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Jun;27(3):319–28.
67. Zickert A, Sundelin B, Svenungsson E, Gunnarsson I. Role of early repeated renal biopsies in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):e000018.
68. Parodis I, Adamichou C, Aydin S, Gomez A, Demoulin N, Weinmann-Menke J, et al. Per-protocol repeat kidney biopsy portends relapse and long-term outcome in incident cases of proliferative lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov 1;59(11):3424–34.
69. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Treat-to-Target in Lupus Nephritis. What is the Role of the Repeat Kidney Biopsy? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2022 Feb 11;70(1):8.
70. Morales E, Trujillo H, Bada T, Alonso M, Gutiérrez E, Rodríguez E, et al. What is the value of repeat kidney biopsies in patients with lupus nephritis? *Lupus*. 2021 Jan;30(1):25–34.
71. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3934–40.
72. Manoharan A, Madaio MP. Biomarkers in lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Feb;36(1):131–43, ix.
73. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN), Harley JB, Alarcón-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX1, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet*. 2008 Feb;40(2):204–10.

74. Bolin K, Sandling JK, Zickert A, Jönsen A, Sjöwall C, Svenungsson E, et al. Association of STAT4 polymorphism with severe renal insufficiency in lupus nephritis. *PLoS One*. 2013;8(12):e84450.
75. Martens HA, Nienhuis HLA, Gross S, van der Steege G, Brouwer E, Berden JHM, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus and disease severity in lupus nephritis. *Lupus*. 2012 Aug;21(9):959–68.
76. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. *J Rheumatol*. 1999 Feb;26(2):504–7.
77. Jesus D, Matos A, Henriques C, Zen M, Larosa M, Iaccarino L, et al. Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):365–71.
78. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013 Oct;9(5):281–96.
79. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Reumatol Clin*. 2014 Oct;10(5):309–20.
80. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721–31.
81. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363–9.
82. Johnson SR, Gladman DD, Brunner HI, Isenberg D, Clarke AE, Barber MRW, et al. Evaluating the Construct of Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 May;75(5):998–1006.
83. Barber MRW, Johnson SR, Gladman DD, Clarke AE, Bruce IN. Evolving concepts in systemic lupus erythematosus damage assessment. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jun;17(6):307–8.
84. Petri M, Kasitanon N, Lee SS, Link K, Magder L, Bae SC, et al. Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise: development of a renal activity score and renal response index. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1784–8.
85. Terwee CB, Jansma EP, Riphagen II, de Vet HCW. Development of a methodological PubMed search filter for finding studies on measurement properties of measurement instruments. *Qual Life Res*. 2009 Oct;18(8):1115–23.
86. GA Wells, B Shea, D O’Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell,. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. The Ottawa hospital research institute; Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

87. Oxford Levels of Evidence [Internet]. 2011. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
88. Torres-Salido MT, Cortés-Hernández J, Vidal X, Pedrosa A, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep;29(9):1740–9.
89. Go DJ, Lee JY, Kang MJ, Lee EY, Lee EB, Yi EC, et al. Urinary vitamin D-binding protein, a novel biomarker for lupus nephritis, predicts the development of proteinuric flare. *Lupus*. 2018 Sep;27(10):1600–15.
90. Pesickova SS, Rysava R, Lenicek M, Vitek L, Potlukova E, Hruskova Z, et al. Prognostic value of anti-CRP antibodies in lupus nephritis in long-term follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 24;17:371.
91. BASTURK T, SARI O, KOC Y, EREN N, ISLEEM M, KARA E, et al. Prognostic significance of NGAL in early stage chronic kidney disease. *Minerva Urologica e Nefrologica* [Internet]. 2017 Mar [cited 2020 May 1];(3). Available from: <http://www.minervamedica.it/index2.php?show=R19Y2017N03A0307>
92. Tang Y, Zhang X, Ji L, Mi X, Liu F, Yang L, et al. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in China. *Int Urol Nephrol*. 2015 Mar;47(3):513–20.
93. Kanno A, Hotta O, Yusa N, Taguma Y. Predictive Factors of Clinical Outcome in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis Treated Early by Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy. *Renal Failure*. 2007 Jan;29(1):41–7.
94. Ichinose K, Kitamura M, Sato S, Fujikawa K, Horai Y, Matsuoka N, et al. Podocyte foot process width is a prediction marker for complete renal response at 6 and 12 months after induction therapy in lupus nephritis. *Clinical Immunology*. 2018 Dec;197:161–8.
95. Erre GL, Bosincu L, Faedda R, Fenu P, Masala A, Sanna M, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol Int*. 2014 Apr;34(4):535–41.
96. Cai X, Yang X, Lian F, Lin X, Liang M, Li J, et al. Correlation between serum anti-C1q antibody levels and renal pathological characteristics and prognostic significance of anti-C1q antibody in lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2010 Apr;37(4):759–65.
97. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. 2000 May;35(5):904–14.
98. Pinto-Peñaranda LF, Duque-Caballero V, Márquez-Hernández JD, Muñoz-Grajales C, Velásquez-Franco CJ. Predictive factors for low rate of remission in a population of Colombian patients with severe proliferative lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2015 May;34(5):897–903.
99. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Feb;68(2):234–7.
100. Barber C, Herzenberg A, Aghdassi E, Su J, Lou W, Qian G, et al. Evaluation of clinical outcomes and renal vascular pathology among patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 May;7(5):757–64.

101. Huang J, Han S sha, Qin D dan, Wu L hua, Song Y, Yu F, et al. Renal Interstitial Arteriosclerotic Lesions in Lupus Nephritis Patients: A Cohort Study from China. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141547.
102. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521–30.
103. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306.
104. Franco C1, Yoo W, Franco D, Xu Z. Predictors of end stage renal disease in African Americans with lupus nephritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010;68(4):251–6.
105. Hernandez-Molina G, García-Trejo LP, Uribe N, Cabral AR. Thrombotic microangiopathy and poor renal outcome in lupus patients with or without antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Aug;33(4):503–8.
106. Faurchou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1563–9.
107. Alsuwaida A. Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis. *Lupus*. 2013 Dec;22(14):1446–54.
108. Yang X wei, Tan Y, Yu F, Zhao M hui. Combination of anti-C1q and anti-dsDNA antibodies is associated with higher renal disease activity and predicts renal prognosis of patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Sep;27(9):3552–9.
109. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney International*. 2018 Apr;93(4):789–96.
110. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *Journal of Autoimmunity*. 2017 Aug;82:1–12.
111. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(6):366–70.
112. Kang JH, Park DJ, Lee KE, Lee JS, Choi YD, Lee SS. Comparison of clinical, serological, and prognostic differences among juvenile-, adult-, and late-onset lupus nephritis in Korean patients. *Clin Rheumatol*. 2017 Jun;36(6):1289–95.
113. Zhang J, Song H, Li D, Lv Y, Chen B, Zhou Y, et al. Role of clinicopathological features for the early prediction of prognosis in lupus nephritis. *Immunol Res*. 2021 Jun;69(3):285–94.
114. Obrișcă B, Jurubiță R, Andronesi A, Sorohan B, Achim C, Bobeica R, et al. Histological predictors of renal outcome in lupus nephritis: the importance of tubulointerstitial lesions and scoring of glomerular lesions. *Lupus*. 2018 Aug;27(9):1455–63.
115. Umeda R, Ogata S, Hara S, Takahashi K, Inaguma D, Hasegawa M, et al. Comparison of the 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification

in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2020 Nov 4;22(1):260.

116. Ayoub I, Wolf BJ, Geng L, Song H, Khatiwada A, Tsao BP, et al. Prediction models of treatment response in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022 Feb;101(2):379–89.

117. Garg SK, Amorosi EL, Karparkin S. Use of the megathrombocyte as an index of megakaryocyte number. *N Engl J Med.* 1971 Jan 7;284(1):11–7.

118. Karparkin S, Strick N, Karparkin MB, Siskind GW. Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and other clinical disorders. *Am J Med.* 1972 Jun;52(6):776–85.

119. Karparkin S, Siskind GW. In vitro detection of platelet antibody in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Blood.* 1969 Jun;33(6):795–812.

120. Budman DR, Steinberg AD. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts. *Ann Intern Med.* 1977 Feb;86(2):220–9.

121. Clark WF, Lewis ML, Cameron JS, Parsons V. Intrarenal platelet consumption in the diffuse proliferative nephritis of systemic lupus erythematosus. *Clin Sci Mol Med.* 1975 Sep;49(3):247–52.

122. Clark WF, Friesen M, Linton AL, Lindsay RM. The platelet as a mediator of tissue damage in immune complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1976 Jul;6(1):287–9.

123. Abdel Galil SM, Edrees AM, Ajeeb AK, Aldoobi GS, El-Boshy M, Hussain W. Prognostic significance of platelet count in SLE patients. *Platelets.* 2017 Mar;28(2):203–7.

124. Clark WF, Linton AL, Cordy PE, Keown PE, Lohmann RC, Lindsay RM. Immunologic findings, thrombocytopenia and disease activity in lupus nephritis. *Can Med Assoc J.* 1978 Jun 10;118(11):1391–5.

ANEXO B: ARTÍCULOS PUBLICADOS (se adjuntan copias).

1. Esther Rodríguez-Almaraz, Elena Gutiérrez-Solís, Elena Rabadán, Paola Rodríguez, Loreto Carmona, Enrique Morales, María Galindo. **Something new about prognostic factors for lupus nephritis? A systematic review.** Lupus 2021 Dec;30(14):2256-2267. doi: 10.1177/09612033211061475. Epub 2021 Dec 15.
2. Rodríguez-Almaraz E, Gutiérrez-Solís E, Rabadán E, Rodríguez P, Alonso M, Carmona L, de Yébenes MJG, Morales E, Galindo-Izquierdo M. **Searching for a prognostic index in lupus nephritis.** Eur J Med Res. 2023 Jan 11;28(1):19. doi: 10.1186/s40001-022-00946-y.