

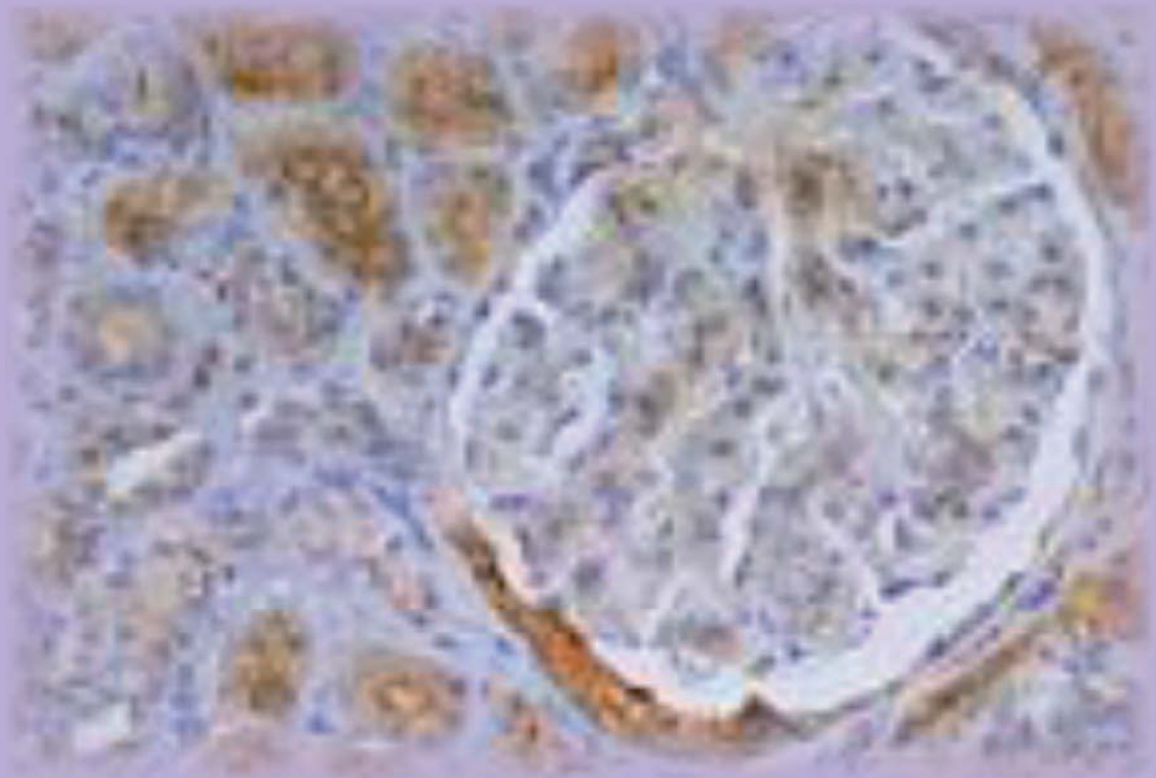


**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**PROGRAMA DE DOCTORADO
EN MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

Biomarcadores en la nefritis lúpica



María Teresa Torres Salido

Barcelona, 2016

Tabla 10. Niveles longitudinales de rSLEDAIs, TWEAK urinario, sérico y ratio FE TWEAK/ FE Proteína en el momento del brote.						
Tiempo de referencia en el tiempo (A) = Brote (N = 15)						
Tiempos ^a	-A2	-A1	A	A - (-A1)	A - (-A2)	A vs -A1 vs -A2
					-A1 - (-A2)	
				Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)		P
rSLEDAI-2K ^b	10 (8- 11)	10 (8- 11)	10 (8- 11)	0 (-1- 2)	0 (-1.5- 1.5)	NS NS
uTWEAK (ng/Cr mg)	1,1 (0,5-2,3)	0,7 (0,4-1,2)	0,7 (0,4-1,3)	0,03 (-0,4- 0,5)	-0,4(-1,1-0,23)	NS NS
sTWEAK (ng/mL)	490 (379-600)	509 (385-633)	468 (358-577)	-41 (-159- 77)	19 (-39-77)	NS NS
FE TWEAK/FE Proteína (%)	15 (5,1-26)	41 (9,6-72)	10 (5,7-14)	-31(-70- 8,3)	25 (-12- 63)	NS NS

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uTWEAK (pg/mg Cr), factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sTWEAK (pg/mL), factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis sérico; Ratio FE TWEAK/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de TWEAK en relación a la fracción de excreción de proteínas; IC 95% = intervalo de confianza del 95 %; NS = no significativa

^a Tiempo -A2 = tiempo correspondiente al momento de realización de 2 visitas previas al momento de referencia; tiempo -A1 = tiempo correspondiente al momento de la realización de la visita previa al momento de referencia; tiempo A (Brote) = punto de referencia en el tiempo en el que la enfermedad fue definida. ^b El SLEDAI renal fue calculado mediante el sedimento urinario que muestra la presencia de proteinuria, hematuria, piuria y cilindros urinarios, puntuándose la presencia de cada uno de ellos con 4 puntos de un rango total de 0 a 16.

Tabla 11. Niveles longitudinales de rSLEDAIs, TWEAK urinario, sérico y ratio FE TWEAK/ FE Proteína en el momento del brote proteinúrico.							
Tiempo de referencia en el tiempo (A) = Brote (N = 15)							
Tiempos ^a	-A2	-A1	A	A- (-A1)	A - (-A2)	-A1 - (-A2)	A vs -A1 vs -A2 -A1 -A2
	Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)						
	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)	P
rSLEDAI-2K ^b	9 (7- 11)	9 (8- 11)	10 (8- 11)	-1 (-2.8- 0.65)	-1 (-3.5- 1.4)	0 (-2- 2)	NS NS
uTWEAK (ng/Cr mg)	1,1 (0,8- 1,6)	0,7 (0,4- 1,2)	0,7 (0,3- 1,4)	-0,04 (-0,8- 0,7)	-0,5 (-1,3- 0,39)	-0,4 (-1,1- 0,3)	NS NS
sTWEAK (ng/mL)	586 (458-750)	595 (437- 812)	524 (395- 698)	-70(-220- 79)	-61 (-187- 65)	9,3(-83,8- 102)	NS NS
FE TWEAK/FE Proteína (%)	21,8 (9,2-51,9)	43,6 (18-103)	8,4 (3,6-19,3)	-35 (-80- 9,3)	-13,5 (-38,8- 12)	21,7(-63,1- 19,5)	NS NS

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uTWEAK (pg/mg Cr) , factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sTWEAK (pg/mL), factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis sérico; Ratio FE TWEAK/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de TWEAK en relación a la fracción de excreción de proteínas; IC 95% = intervalo de confianza del 95 %; NS = no significativa

^a Tiempo -A2 = tiempo correspondiente al momento de realización de 2 visitas previas al momento de referencia; tiempo -A1 = tiempo correspondiente al momento de la realización de la visita previa al momento de referencia; tiempo A (Brote) = punto de referencia en el tiempo en el que la enfermedad fue definida. ^b El SLEDAI renal fue calculado mediante el sedimento urinario que muestra la presencia de proteinuria, hematuria, piuria y cilindros urinarios, puntuándose la presencia de cada uno de ellos con 4 puntos de un rango total de 0 a 16.

Tabla 12. Niveles longitudinales de rSLEDAs, APRIL urinario, sérico y ratio FE APRIL/ FE Proteína en el momento del brote.									
Tiempo de referencia en el tiempo (A) = Brote (N = 15)									
Tiempo ^a	-A2	-A1	A	A - (-A1)	A - (-A2)	-A1 - (-A2)	A vs -A1	-A1 vs -A2	P
	Media (IC 95%)	Media (IC 95%)	Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)						
rSLEDAI-2K ^b	10 (8- 11)	10 (8- 11)	10 (8- 11)	0 (-1- 2)	0 (-1,5- 1,5)	0 (-1- 1)	NS	NS	NS
uAPRIL (ng/Cr mg)	0,02 (0,01-0,06)	0,03 (0,01-0,08)	0,1 (0,03-0,4)	0,1 (-0,06- 0,2)	0,1 (-0,06- 0,2)	0,01 (-0,01- 0,03)	NS	NS	NS
sAPRIL (ng/mL)	5,3 (4,1-6,9)	7 (4,8-10,2)	6,5 (4,4-9,6)	-0,5 (-4,7- 3,7)	1,2(-1,8- 4,2)	1,7 (-1,3- 4,8)	NS	NS	NS
FE APRIL/ FE Proteína (%)	37 (15- 92)	57 (32- 103)	31 (11- 86)	-26 (-61- 8)	-6,7 (-30- 18)	20 (-12,64- 53)	NS	NS	NS

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uAPRIL (ng/mg Cr), Ligando inductor de la proliferación normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sAPRIL (ng/mL), Ligando inductor de la proliferación sérico; Ratio FE APRIL/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de APRIL en relación a la fracción de excreción de proteínas; IC 95% = intervalo de confianza del 95%; NS = no significativa

^a Tiempo -A2 = tiempo correspondiente al momento de realización de 2 visitas previas al momento de referencia; tiempo -A1 = tiempo correspondiente al momento de la realización de la visita previa al momento de referencia; tiempo A (Brote) = punto de referencia en el tiempo en el que la enfermedad fue definida. ^b El SLEDAI renal fue calculado mediante el sedimento urinario que muestra la presencia de proteinuria, hematuria, piuria y cilindros urinarios, puntuándose la presencia de cada uno de ellos con 4 puntos de un rango total de 0 a 16.

Tabla 13. Niveles longitudinales de rSLEDAIs, APRIL urinario, sérico y ratio FE APRIL/ FE Proteína en el momento del brote proteinúrico

Tiempo ^a	Tiempo de referencia en el tiempo (A) = Brote (N = 15)						
	-A2	-A1	A	A- (-A1)	A - (-A2)	-A1 - (-A2)	A vs -A1 vs -A2
rSLEDAI-2K ^b	9 (7- 11)	9 (8- 11)	10 (8- 11)	-1 (-2,8- 0,65)	-1 (-3,5- 1,4)	0 (-2- 2)	NS NS NS
uAPRIL(ng/Cr mg)	0 (0- 0,01)	0,01 (0- 0,01)	0,01 (0- 0,01)	0 (-0,01- 0,01)	0 (0- 0,1)	0 (0- 0,01)	NS <0,05 NS
sAPRIL (ng/mL)	4,4 (3,3- 6,1)	5,5 (4,2- 7,2)	4,4 (3,2- 5,0)	-1,1(-2,5- 0,2)	-0,1(-1,1- 0,9)	1 (-0,5- 2,6)	0,1 NS NS
FE APRIL/FE Proteína (%)	24(7- 78)	58 (32-105)	10 (6-17)	-48 (-88- (-9))	-14 (-49- 21)	-34 (-8- 77)	<0,05 NS 0,1
				Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)			P

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uAPRIL (ng/mg Cr), Ligando inductor de la proliferación normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sAPRIL (ng/mL), Ligando inductor de la proliferación sérico; Ratio FE APRIL/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de APRIL en relación a la fracción de excreción de proteínas; IC 95% = intervalo de confianza del 95%; NS = no significativa

^a Tiempo -A2 = tiempo correspondiente al momento de realización de 2 visitas previas al momento de referencia; tiempo -A1 = tiempo correspondiente al momento de la realización de la visita previa al momento de referencia; tiempo A (Brote) = punto de referencia en el tiempo en el que la enfermedad fué definida. ^b El SLEDAI renal fue calculado mediante el sedimento urinario que muestra la presencia de proteinuria, hematuria, piuria y cilindros urinarios, puntuándose la presencia de cada uno de ellos con 4 puntos de un rango total de 0 a 16.

MCP-1

Durante el periodo de seguimiento se observaron cambios de los niveles urinarios de MCP-1 y del ratio FE MCP-1/FE proteína en los diferentes visitas, no existiendo ninguna diferencia significativa entre ellas. Sin embargo, si se observó una disminución progresiva en los niveles de MCP-1 sanguíneos que alcanzaron su valores mínimos en el momento del brote existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los tiempos –A2 (6 meses previos al brote) y A (brote) ($p < 0,05$) y una tendencia estadística en la diferencia observada entre las visitas previas al brote (tiempos –A2 y –A1)($p = 0,1$) (Tabla 14).

En el subgrupo del brote proteinúrico se observaron cambios similares a los descritos anteriormente para el total de brotes incluida la disminución progresiva de los niveles séricos de MCP-1 (Tabla 15). Sólo se observó una tendencia a la significación estadística ($p = 0,1$) entre el momento del brote y la visita realizada 6 meses antes (tiempos A y –A2) (Tabla 15).

NRP-1

Al valorar las visitas previas al brote se observó un aumento de los niveles urinarios de NRP-1 junto a una disminución de los niveles séricos y del ratio FE NRP-1/ FE Proteína en las visitas previas al brote presentando posteriormente estos últimos un aumento en el momento del brote junto con una disminución de los niveles urinarios, ninguno de estos cambios mostró diferencias estadísticamente significativas (Tabla 16).

Cambios similares en los valores de MCP-1 fueron observados en los pacientes con brotes proteinúricos, no observándose tampoco diferencias estadísticamente significativas (Tabla 17).

Tabla 14. Niveles longitudinales de rSLEDAs, MCP-1 urinario, sérico y ratio FE MCP-1/ FE Proteína en el momento del brote.

Tiempo ^a	Tiempo de referencia en el tiempo (A) = Brote (N = 15)							
	-A2	-A1	A	A- (-A1)	A - (-A2)	-A1 - (-A2)	A vs -A1	-A1 vs -A2
	Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)						P	
rSLEDAI-2K ^b	10 (8- 11)	10 (8- 11)	10 (8- 11)	0 (-1- 2)	0 (-1,5- 1,5)	0 (-1- 1)	NS	NS
uMCP-1 (pg/Cr mg)	1,36 (0,87-2,10)	0,95(0,46-1,97)	1,28 (0,46-3,59)	-0,33 (-1,56- 2,22)	-0,07(-1,41- 1,26)	-0,40 (-1,42- 0,61)	NS	NS
sMCP-1 (pg/mL)	233 (188- 288)	195 (153- 249)	170 (141- 204)	-25 (-80- 30)	-63 (-118- (-8))	-37 (-83- 8)	NS	0,05
FE MCP-1/FE Proteína (%)	130 (32- 520)	71 (17- 289)	76 (27- 209)	-5 (-49- 59)	-54 (-191- 83)	-59 (-163- 45)	NS	NS

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uMCP-1 (pg/Cr mg), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sMCP-1 (pg/mL), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 sérica; Ratio MCP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de la proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 en relación a la fracción de excreción de proteínas. IC 95% = intervalo de confianza del 95%; NS = no significativa

^a Tiempo -A2 = tiempo correspondiente al momento de realización de 2 visitas previas al momento de referencia; tiempo -A1 = tiempo correspondiente al momento de la realización de la visita previa al momento de referencia; tiempo A (Brote) = punto de referencia en el tiempo en el que la enfermedad fue definida. ^b El SLEDAI renal fue calculado mediante el sedimento urinario que muestra la presencia de proteinuria, hematuria, piuria y cilindros urinarios, puntuándose la presencia de cada uno de ellos con 4 puntos de un rango total de 0 a 16.

Tabla 15. Niveles longitudinales de rSLEDAIs, MCP-1 urinario, sérico y ratio FE MCP-1/ FE Proteína en el momento del brote proteinúrico

Tiempo ^a	Tiempo de referencia en el tiempo (A) = Brote (N = 15)							
	-A2	-A1	A	A- (-A1)	A - (-A2)	-A1 - (-A2)	A vs -A1	-A1 vs -A2
	Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)						P	
rSLEDAI-2K ^b	9 (7- 11)	9 (8- 11)	10 (8- 11)	-1 (-2.8- 0.65)	-1 (-3.5- 1.4)	0 (-2- 2)	NS	NS
uMCP-1(pg/Cr mg)	1,3 (0,76- 2,24)	0.76 (0,3- 1,89)	1,48 (0,48- 4,55)	0,72 (-1.55- 3)	1,18 (-1,37- 1,73)	-0,54 (-1,89- 0,8)	NS	NS
sMCP-1 (pg/mL)	227 (169- 305)	180 (130- 249)	166 (131- 211)	-14(-82- 54)	-61 (-133- 12)	-47(-108- 15)	NS	0,1
FE MCP-1/FE Proteína (%)	166 (37- 254)	81 (16-409)	93 (34- 258)	13 (-54- 79)	-73 (-273- 128)	-85 (-234- 63)	NS	NS

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uMCP-1 (pg/mg Cr), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 urinario normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sMCP-1

(pg/mL), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 sérica; Ratio MCP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de la proteína quimiotáctica de los monocitos tipo

1 en relación a la fracción de excreción de proteínas. IC 95% = intervalo de confianza del 95%; NS = no significativa

^a Tiempo -A2 = tiempo correspondiente al momento de realización de 2 visitas previas al momento de referencia; tiempo -A1 = tiempo correspondiente al momento de la realización de la visita previa al momento de referencia; tiempo A (Brote) = punto de referencia en el tiempo en el que la enfermedad fue definida. ^b El SLEDAI renal fue

calculado mediante el sedimento urinario que muestra la presencia de proteinuria, hematuria, piuria y cilindros urinarios, puntuándose la presencia de cada uno de ellos con 4 puntos de un rango total de 0 a 16.

Tabla 16. Niveles longitudinales de rSLEDAIs, NRP-1 urinario, sérico y ratio FE NRP-1/ FE Proteína en el momento del brote.

Tiempo de referencia en el tiempo (A) = Brote (N = 15)							
Tiempo ^a	-A2	-A1	A	A - (A1)	A - (-A2)	-A1 - (-A2)	A vs -A1 vs -A2 -A1 -A2
	Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)						P
rSLEDAI-2K ^b	10 (8- 11)	10 (8- 11)	10 (8- 11)	0 (-1- 2)	0 (-1,5- 1,5)	0 (-1- 1)	NS NS NS
uNRP-1 (ng/Cr mg)	767 (217-2710)	1977 (367- 10625)	1681 (301-9384)	-296 (-5884- 5292)	914 (-2767-4595)	1210 (-3134-5553)	NS NS NS
sNRP-1(ng/mL)	3529 (1138- 10941)	1798 (538- 5013)	1855 (602- 5716)	57 (-3742- 3857)	-1673(-6640- 3293)	-1730 (-7462- 4001)	NS NS NS
FE NRP-1/ FE Proteína (%)	6035 (2339- 15569)	2702 (1449- 5038)	6035 (2339- 15570)	3333 (-2124- 8790)	1301 (-4046- 6649)	-2031 (-4694-631)	NS NS NS

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uNRP-1 (ng/mg Cr), Ligando inductor de la proliferación normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNRP-1 (ng/mL) , Ligando inductor de la proliferación sérico; Ratio FE NRP-1 / FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de NRP-1 en relación a la fracción de excreción de proteínas; IC 95% = intervalo de confianza del 95%; NS = no significativa

^a Tiempo -A2 = tiempo correspondiente al momento de realización de 2 visitas previas al momento de referencia; tiempo -A1 = tiempo correspondiente al momento de la realización de la visita previa al momento de referencia; tiempo A (brote) = punto de referencia en el tiempo en el que la enfermedad fue definida. ^b El SLEDAI renal fue calculado mediante el sedimento urinario que muestra la presencia de proteinuria, hematuria, piuria y cilindros urinarios, puntuándose la presencia de cada uno de ellos con 4 puntos de un rango total de 0 a 16.

Tabla 17. Niveles longitudinales de rSLEDAIs, NRP-1 urinario, sérico y ratio FE NRP-1/ FE Proteína en el momento del brote proteinúrico

Tiempo de referencia en el tiempo (A) = Brote (N = 15)							
Tiempo ^a	-A2	-A1	A	A- (-A1)	A - (-A2)	-A1 - (-A2)	A vs -A1 vs -A2 -A1 -A2
							P
rSLEDAI-2K ^b	9 (7- 11)	9 (8- 11)	10 (8- 11)	-1 (-2.8- 0.65)	-1 (-3.5- 1.4)	0 (-2- 2)	NS
uNRP-1 (ng/Cr mg)	305 (110- 855)	2541 (455- 14181)	130 (66- 258)	-2410 (-7709- 2889)	-174 (-578- 230)	2236 (-3154- 7627)	NS
sNRP-1 (ng/mL)	914 (325- 2572)	2229 (627- 7925)	914 (325- 2572)	-1315 (-5066- 2436)	-2025 (-6582- 2533)	-710 (-7428- 6008)	NS
FE NRP-1/FE Proteína (%)	4091 (2449- 6834)	2770 (1259- 6095)	5738 (1663- 19805)	2968 (-3341- 9277)	1647 (-5050-8345)	-1321 (-2767- 125)	NS
				Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)			

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uNRP-1 (ng/mg Cr), Ligando inductor de la proliferación normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNRP-1 (ng/mL), Ligando inductor de la proliferación sérico; Ratio FE NRP-1 FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de NRP-1 en relación a la fracción de excreción de proteínas; IC 95% = intervalo de confianza del 95%; NS = no significativa

^a Tiempo -A2 = tiempo correspondiente al momento de realización de 2 visitas previas al momento de referencia; tiempo -A1 = tiempo correspondiente al momento de la realización de la visita previa al momento de referencia; tiempo A (Brote) = punto de referencia en el tiempo en el que la enfermedad fue definida. ^b El SLEDAI renal fue calculado mediante el sedimento urinario que muestra la presencia de proteinuria, hematuria, piúria y cilindros urinarios, puntuándose la presencia de cada uno de ellos con 4 puntos de un rango total de 0 a 16.

7.4.1.2. Utilidad de los biomarcadores como predictores de brote renal en el LES.

Con el objetivo de poder determinar la utilidad de los biomarcadores para predecir el brote renal y principalmente el de tipo proteinúrico, se analizaron las curvas ROC para el análisis de resultados dicotómicos (valores previos al brote renal frente a valores de brote no renal). Además, se compararon los resultados con los biomarcadores tradicionales utilizados en la actualidad (niveles de anti-dsDNA y C3).

NGAL

Aunque ninguno de los valores de NGAL mostró un buen perfil como predictor de brote, los niveles del ratio FE NGAL/ FE proteína >14,71 % [ROC AUC de 0,572 (IC del 95%: 0,427-0,711)] y > 14,56 % [AUC ROC de 0,6995 (IC del 95%: 0,508- 0,890)] mostraron el mejor perfil para este biomarcador para predecir brote y brote proteinúrico, respectivamente, cuando se comparaban con los biomarcadores tradicionales como los anticuerpos anti-dsDNA y niveles de C3 (Tablas 18 y 19).

Tabla 18. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de brote para los niveles de NGAL urinarios y séricos, FE NGAL/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.

Variable	uNGAL (ng/Cr mg)	sNGAL (ng/mL)	FE NGAL/ FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote (%, IC 95%)					
Cut-off	> 0,4047	> 465	> 14,71	>15	<100,5
Sensibilidad	47 (24- 71)	39 (17- 66)	65 (45- 80)	94 (68-99)	81 (59- 96)
Especificidad	63 (53- 72)	70 (59- 79)	63 (52- 72)	24 (14-37)	29 (20- 40)
VPP	14 (10- 20)	16 (11- 22)	12 (1- 19)	10 (6-14)	8 (5- 13)
VPN	93 (88- 96)	92 (88- 95)	95 (91- 98)	98 (87-100)	96 (90- 99)

uNGAL (ng/mg Cr) Lipocalina de los neutrófilos asociada a la gelatinasa urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNGAL (ng/mL), Lipocalina de los neutrófilos asociada a la gelatinasa urinaria sérica; Ratio FE NGAL/FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de NGAL en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

Tabla 19. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de brote proteinúrico para los niveles de NGAL urinarios y séricos, FE NGAL/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.					
Variable	uNGAL (ng/Cr mg)	sNGAL (ng/mL)	FE NGAL/FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote proteinúrico (%, IC 95%)					
Cut-off	> 0,421	> 1.090	> 14,56	>34,5	<100,5
Sensibilidad	44 (17- 75)	11 (1.5- 51)	87 (44- 98)	79 (44-95)	86 (52-97)
Especificidad	66 (56- 75)	98 (94-99)	62 (52- 72)	37 (25-49)	29 (20-40)
VPP	5 (21- 13)	14 (2- 58)	8 (4- 15)	5 (3-1)	5 (3-9)
VPN	96 (92- 98)	96 (93- 98)	99 (95 100)	97 (90-99)	99 (91-99)

uNGAL (ng/mg Cr), Lipocalina de los neutrófilos asociada a la gelatinasa urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNGAL (ng/mL), Lipocalina de los neutrófilos asociada a la gelatinasa urinaria sérica; Ratio FE NGAL/FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de NGAL en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

TWEAK

Al igual que sucedía con la NGAL, ninguno de los biomarcadores de TWEAK mostró un buen perfil como biomarcador de brote renal. De todos ellos, el ratio de FE TWEAK/FE proteína <2,5 [ROC AUC de 0,590 (IC del 95%: 0,302- 0,878)] % mostró el mejor perfil para predecir brote para

este biomarcador (tablas 20), mientras que los niveles sTWEAK > 512,585 [ROC AUC de 0,614 (IC del 95%: 0,42- 0,8)] pg/mL mostraron el mejor perfil para predecir brote proteinúrico. La Tabla 21 muestra también la comparación con los biomarcadores tradicionales tales como los anticuerpos anti-dsDNA y niveles de C3 (Tabla 21).

Variable	uTWEAK (pg/Cr mg)	sTWEAK (pg/mL)	FE TWEAK/FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote proteinúrico (% , IC 95%)					
Cut-off	< 0,0581	> 512,585	< 2,5026	>15	<100,5
Sensibilidad	25 (9- 51)	45(25- 66)	48 (29- 68)	94 (68-99)	81 (59- 96)
Especificidad	89 (83- 93)	69 (58- 78)	76 (68- 83)	24 (14-37)	29 (20- 40)
VPP	19 (9- 37)	93(89- 95)	14 (8- 24)	10 (6-14)	8 (5- 13)
VPN	93 (89- 96)	13(8- 21)	95 (91- 97)	98 (87-100)	96 (90- 99)

uTWEAK (pg/mg Cr), factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis urinario normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sTWEAK (pg/mL), factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis sérico; Ratio FE TWEAK/FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de TWEAK en relación a la fracción de excreción de proteínas; VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

Variable	uTWEAK (pg/Cr mg)	sTWEAK (pg/mL)	FE TWEAK/ FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote proteinúrico (% , IC 95%)					
Cut-off	> 0,538	> 512,585	> 25,79	>34,5	<100,5
Sensibilidad	78 (42- 94)	50 (20- 88)	57 (23- 86)	79 (44-95)	86 (52-97)
Especificidad	56 (47- 65)	68 (58- 77)	79 (70- 84)	37 (25-49)	29 (20-40)
VPP	7 (4- 13)	8 (3- 16)	9 (4- 18)	5 (3-1)	5 (3-9)
VPN	98 (92- 99)	97 (94- 99)	98 (94- 99)	97 (90-99)	99 (91-99)

uTWEAK (pg/mg Cr), factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis urinario normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sTWEAK (pg/mL), factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis sérico; Ratio FE TWEAK/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de TWEAK en relación a la fracción de excreción de proteínas; VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

APRIL

Ninguno de los biomarcadores de APRIL mostró tampoco un buen perfil como biomarcador predictor de brote. De todos ellos, los valores de uAPRIL >9,1 (AUC ROC de 0,524 [IC del 95%: 0,383- 0,664]) ng/mg Cr mostraron el mejor perfil para predecir brote para este biomarcador (Tabla 22), mientras que el ratio FE APRIL/ FE proteína > 14,84 [AUC ROC de 0,650 (IC del 95%: 0,497- 0,802)] % mostró el mejor perfil para predecir brote proteinúrico. La comparación con los biomarcadores tradicionales tales como los anticuerpos anti-dsDNA y niveles de C3 se muestra en las tabla 22 y 23.

Tabla 22. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de brote para los niveles de APRIL urinarios y séricos, FE APRIL/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.					
Variable	uAPRIL (ng/mg Cr)	sAPRIL (ng/mL)	FE APRIL/FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote proteinúrico (%; IC 95%)					
Cut-off	<0,002	> 8,1	> 12,97	>15	<100,5
Sensibilidad	42 (22- 65)	34 (15- 59)	65 (39- 85)	94 (68-99)	81 (59- 96)
Especificidad	76 (68- 82)	77 (66- 85)	53 (45- 62)	24 (14-37)	29 (20- 40)
VPP	14 (7- 24)	93 (89- 96)	94 (88- 97)	10 (6-14)	8 (5- 13)
VPN	93 (89- 96)	13 (6- 26)	11 (7- 17)	98 (87-100)	96 (90- 99)

uAPRIL (ng/Cr mg), Ligando inductor de la proliferación normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sAPRIL

(ng/mL), Ligando inductor de la proliferación sérico; Ratio APRIL/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de APRIL en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

Variable	uAPRIL (ng/Cr mg)	sAPRIL (ng/mL)	FE APRIL/FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote proteinúrico (%, IC 95%)					
Cut-off	< 0,03	< 9,16	> 14,84	>34,5	<100,5
Sensibilidad	100 (69- 100)	100 (66- 100)	73 (34- 93)	79 (44- 95)	86 (52-97)
Especificidad	27 (19- 37)	21 (13- 32)	58 (49- 66)	37 (25- 49)	29 (20-40)
VPP	6 (3- 10)	5 (3- 9)	6 (3- 18)	5 (3- 22)	5 (3-9)
VPN	100 (93- 100)	100 (92- 100)	98 (94- 100)	97 (90- 99)	99 (91-99)

uAPRIL (ng/mg Cr), Ligando inductor de la proliferación normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sAPRIL (ng/mL), Ligando inductor de la proliferación sérico; Ratio APRIL/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de APRIL en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

MCP-1

De entre los diferentes valores de MCP-1, los séricos mostraron un poder predictor moderado de brote renal. Los niveles de sMCP-1 < 245,8 pg/mL mostraron el mejor perfil para predecir brote [AUC ROC de 0,67 (95% IC 0,519- 0,821)] y brote proteinúrico [AUC ROC de 0,706 (IC del 95%: 0,531- 0,882)] mostrando una sensibilidad del 83 y del 89 % para el diagnóstico de brote y brote proteinúrico, mostrando valores similares de E, VPP y VPN en ambos tipos de brotes (Tablas 24 y 25). Las tablas 24 y 25 muestran también la comparación con los Ac. anti-dsDNA y niveles de C3.

Tabla 24. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de brote para los niveles de MCP-1 urinarios y séricos, FE MCP-1/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.

Variable	uMCP-1 (pg/mg Cr)	sMCP-1 (pg/mL)	FE MCP-1/FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote proteinúrico (% , IC 95%)					
Cut-off	<0,52	< 245,8	< 11,96	>15	<100,5
Sensibilidad	50 (24- 76)	83 (52- 96)	67 (38- 87)	94 (68-99)	81 (59- 96)
Especificidad	55 (45- 64)	53 (38- 67)	74 (62- 84)	24 (14-37)	29 (20- 40)
VPP	11 (7- 15)	12 (10- 16)	16 (8- 29)	10 (6-14)	8 (5- 13)
VPN	93 (87- 97)	98 (92- 99)	96 (91- 98)	98 (87-100)	96 (90- 99)

uMCP-1 (pg/Cr mg), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sMCP-1 (pg/mL), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 sérica; Ratio MCP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de la proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

Tabla 25. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de brote proteinúrico para los niveles de MCP-1 urinarios y séricos, FE MCP-1/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.

Variable	uMCP-1 (pg/mg Cr)	sMCP-1 (pg/mL)	FE MCP-1/FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote proteinúrico (% , IC 95%)					
Cut-off	< 0,21	< 245,8	< 4,92	>34,5	<100,5
Sensibilidad	56 (25- 82)	89 (50- 98)	56 (25- 82)	79 (44- 95)	86 (52-97)
Especificidad	71 (61- 79)	53 (38- 67)	85 (74- 91)	37 (25- 49)	29 (20-40)
VPP	10 (4- 21)	9 (5- 16)	17 (7- 36)	5 (3- 22)	5 (3-9)
VPN	96 (91- 98)	99 (92- 100)	97 (93- 99)	97 (90- 99)	99 (91-99)

uMCP-1 (pg/mg Cr), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sMCP-1 (pg/mL), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 sérica; Ratio MCP-1/ FE Proteína (%), Fracción

de excreción (FE) de la proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

NRP-1

De entre los diferentes valores de NRP-1, los del ratio FE NRP-1/FE Proteína < 4.517 [AUC ROC de 0,7450 (IC del 95%: 0,625- 0,865)] % mostraron el mejor perfil para predecir brote, mientras que los valores del ratio FE NRP-1/ FE proteína < 1.830 [AUC ROC de 0,756 (IC del 95%: 0,613- 0,9000)] % mostraron el mejor perfil para predecir brote proteinúrico. Los niveles del ratio FE NRP-1/ FE proteína mostraron una especificidad alta (75%) para predecir brote proteinúrico (Tabla 27). La comparación con los biomarcadores tradicionales (anticuerpos anti-dsDNA y niveles de C3) se muestran en las tablas 26 y 27.

Tabla 26. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de brote para los niveles de RNP-1 urinarios y séricos, FE NRP-1/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.					
Variable	uNRP-1 (ng/mg Cr)	sNRP-1 (ng/mL)	FE NRP-1/FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote proteinúrico (% , IC 95%)					
Cut-off	<9,34	< 47,96	< 4517,33	>15	<100,5
Sensibilidad	42 (18- 70)	42 (18- 70)	92 (59- 99)	94 (68-99)	81 (59- 96)
Especificidad	77 (60- 89)	76 (65- 85)	49 (37- 62)	24 (14-37)	29 (20- 40)
VPP	18 (9- 34)	13 (6- 27)	14 (10- 19)	10 (6-14)	8 (5- 13)
VPN	95 (90- 97)	93 (89- 96)	99 (92- 100)	98 (87-100)	96 (90- 99)

uNRP-1 (ng/mg Cr), Neuropilina-1 urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNRP-1 (ng/mL), Neuropilina-1 sérica; Ratio NRP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de neuropilina-1 APRIL en relación a la

fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

Variable	uNRP-1 (ng/mg Cr)	sNRP-1 (ng/mL)	FE NRP-1/FE Proteína (%)	Ac. anti ds-DNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de brote proteinúrico (%; IC 95%)					
Cut-off	< 5,26	> 514,55	< 1830	>34,5	<100,5
Sensibilidad	33 (11- 67)	56 (25- 82)	67 (33- 89)	79 (44- 95)	86 (52-97)
Especificidad	79 (63- 89)	61 (51- 70)	75 (63- 84)	37 (25- 49)	29 (20-40)
VPP	14 (6- 30)	9 (5- 16)	17 (10- 28)	5 (3- 22)	5 (3-9)
VPN	96 (92- 98)	96 (90- 98)	97 (93- 99)	97 (90- 99)	99 (91-99)

uNRP-1 (ng/mg Cr), Neuropilina-1 urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNRP-1 (ng/mL), Neuropilina-1 sérica; Ratio NRP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de neuropilina-1 APRIL en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

7.4.2.1 Estudio comparativo del valor predictor de los diferentes biomarcadores en estudio de brote renal.

Para determinar el mejor biomarcador predictor de brote renal en los pacientes con LES, se utilizaron los mejores resultados de las curvas ROC realizadas para cada biomarcador estudiado tomando como valores de comparación los valores previos al brote renal y aquellos valores que no lo predecían, mostrándose los resultados en la tabla 28. Los valores del ratio FE NRP-1/FE Proteína < 4.517 % mostraron la mejor curva ROC [AUC de ROC 0,74 (IC del 95%: 0,625- 0,865)] para predecir brote renal (Tabla 28).

Tabla 28. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los biomarcadores para predecir brote renal en los pacientes con LES.

Biomarcador	AUC	Cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Ratio NGAL /FE proteína (%)	0,65	≤ 19,72	88	37	29	90
Ratio FE TWEAK /FE proteína (%)	0,59	>25,79	57	79	8	98
uAPRIL (ng/mg Cr)	0,53	>9,16	100	21	5	100
sMCP-1 (pg/mL)	0,67	< 245,8	83	53	12	98
Ratio FE NRP-1 /FE proteína (%)	0,74	< 4517	92	49	14	99

AUC, área bajo la curva ROC; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; Ratio FE NGAL/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de NGAL en relación a la fracción de excreción de proteínas; Ratio FE TWEAK/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de TWEAK en relación a la fracción de excreción de proteínas; uAPRIL (ng/mg Cr), Ligando inductor de la proliferación normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sMCP-1 (pg/mL), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 sérica; Ratio NRP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de neuropilina-1 APRIL en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

Además, se estudió de forma separada la capacidad para predecir la aparición de brotes proteinúricos mostrándose los resultados en la tabla 29. De entre los diferentes valores de NRP-1, los del ratio FE NRP-1/FE Proteína < 1.829,85 % mostraron la mejor curva ROC [ROC AUC 0,76 (IC del 95%: 0,613- 0,900)] para predecir este tipo de brote renal (Tabla 29).

Tabla 29. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los biomarcadores para predecir brote renal proteinúrico en los pacientes con LES.

Biomarcador	AUC	Cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Ratio FE NGAL /FE proteína (%)	0,69	>14,56	87	62	8	99
uTWEAK (pg/mg Cr)	0,65	> 0,54	79	56	7	98
Ratio FE APRIL /FE proteína (%)	0,65	>14,84	73	58	6	98
sMCP-1 (pg/mL)	0,71	< 245,8	89	53	9	99
Ratio FE NRP-1 /FE proteína (%)	0,76	< 1829,85	67	75	17	97

AUC, área bajo la curva ROC; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; Ratio FE NGAL/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de NGAL en relación a la fracción de excreción de proteínas; uTWEAK (pg/mg Cr), factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis urinario normalizado con los niveles de creatinina urinaria, Ratio APRIL/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de APRIL en relación a la fracción de excreción de proteínas; sMCP-1 (pg/mL), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 sérica; Ratio NRP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de neuropilina-1 APRIL en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

7.4.2 Respuesta completa.

Al final del estudio, 18 pacientes (40%) lograron la RC tras el tratamiento de inducción y mantenimiento (media de 12 meses), mientras que 20 consiguieron una RP (44%). Con el objetivo de estudiar la respuesta completa en los pacientes con NL, se realizaron dos subestudios. En el primero de ellos se determinó la capacidad predictiva de RC de los diferentes biomarcadores en el