

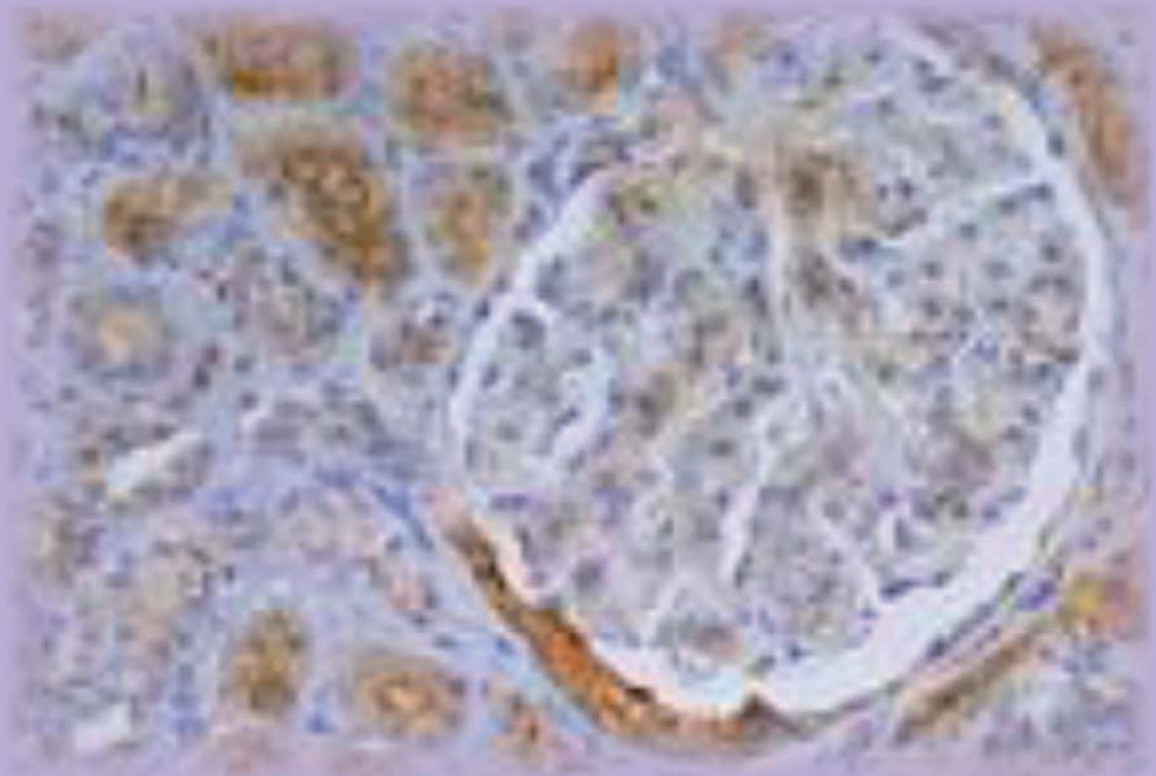


**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**PROGRAMA DE DOCTORADO
EN MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

Biomarcadores en la nefritis lúpica



María Teresa Torres Salido

Barcelona, 2016

momento del diagnóstico de la enfermedad renal. En el segundo, se estudió el valor predictivo de RC de los biomarcadores a través de los cambios observados durante el seguimiento.

7.4.2.1 Estudio de la capacidad predictiva de RC de los niveles de los biomarcadores en el momento del diagnóstico.

Se analizaron los valores de los biomarcadores en el momento del diagnóstico clasificándose según la respuesta clínica conseguida tras el tratamiento (RC vs no RC) y las propiedades de los biomarcadores para predecir la probabilidad de RC en el momento del diagnóstico fueron resumidas utilizando la curvas ROC para el análisis de resultados dicotómicos (valores en el momento del diagnóstico de aquellos pacientes que conseguirían RC tras el tratamiento y aquellos que no lo conseguirían) (Figura 20).

NGAL

Las comparaciones de los niveles basales de NGAL entre pacientes según la respuesta clínica conseguida tras el tratamiento (RC vs no RC) se muestran en la tabla 30, ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

Tabla 30. Comparaciones de los niveles de NGAL en el momento del diagnóstico entre aquellos pacientes que conseguirían RC tras el tratamiento y aquellos que no los conseguirían.			
Parámetros laboratorio	RC (n=18)	No RC (n=27)	p^a
uNGAL(ng/Cr mg)	0,45 (0,21- 0,68)	0,58 (0,31- 0,855)	0,399
sNGAL (ng/mL)	312,5 (209,9- 415,0)	232,9 (156,3- 309,5)	0,091
Ratio FE NGAL/ Proteína (%)	13,10 (4,99- 21,21)	12,36 (7,51- 17,20)	0,489

NGAL, lipocalina de los neutrófilos asociada a la gelatinasa; 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 sérica; Ratio FE NGAL/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de NGAL en relación a la fracción de excreción de proteínas; Todos los datos se muestran como media (IC 95%).^a valor de p, calculado mediante test de U de Mann–Whitney.

Los valores de sNGAL >180 ng/mL [AUC ROC de 0,635 (IC del 95%: 0,4797 - 0,7911)] mostraron el mejor perfil para este biomarcador para predecir la probabilidad de RC en el momento del diagnóstico aunque no mostraron utilidad para diferenciar a los pacientes que conseguirían una respuesta completa tras el tratamiento de aquellos que no lo harían, exhibiendo una baja sensibilidad (60%) y especificidad (58%).

TWEAK

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles basales de TWEAK entre los pacientes según la respuesta clínica conseguida tras el tratamiento (RC vs no RC) (Tabla 31).

Tabla 31. Comparaciones de los niveles de TWEAK en el momento del diagnóstico entre aquellos pacientes que conseguirían RC tras el tratamiento y aquellos que no los conseguirían.			
Parámetros laboratorio	RC (n=18)	No RC (n=27)	p^a
uTWEAK (pg/Cr mg)	1,50 (0,76- 2,24)	1,49 (-0,38- 3,36)	0,280
sTWEAK (pg/mL)	418,1 (332,6- 503,5)	329,6 (211,9- 447,3)	0,083
Ratio FE TWEAK/ Proteína (%)	22,91 (9,99- 35,82)	10,22 (6,88- 13,55)	0,074

TWEAK, factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis; 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; Todos los datos se muestran como media (IC 95%).^a valor de p, calculado mediante test de U de Mann–Whitney.

Los valores de FE TWEAK/ FE Proteína >16,7 % [AUC ROC de 0,65 (IC del 95%: 0,049- 0,806)] mostraron el mejor perfil para este biomarcador para predecir RC en el momento del diagnóstico aunque sus valores no permitieron diferenciar con precisión a los pacientes que conseguirían una respuesta completa un año después de iniciar el tratamiento de aquellos que no lo harían exhibiendo una sensibilidad 74% y una especificidad 40%.

APRIL

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles basales de APRIL entre los pacientes según la respuesta clínica conseguida tras el tratamiento (RC vs no RC) (Tabla 32).

Tabla 32. Comparaciones de los niveles de APRIL en el momento del diagnóstico entre aquellos pacientes que conseguirían RC tras el tratamiento y aquellos que no los conseguirían.			
Parámetros laboratorio	RC (n=18)	No RC (n=27)	p^a
uAPRIL(ng/Cr mg)	34,34 (12,90- 55,78)	76,9 (-36,96- 190,8)	0,737
sAPRIL (ng/mL)	9,43 (5,76- 13,10)	12,62 (8,78- 16,46)	0,343
Ratio FE APRIL/ Proteína (%)	13,60 (6,5- 20,74)	12,77 (5,72- 19,81)	0,413

APRIL, Ligando inductor de la proliferación; uAPRIL (ng/mg Cr), Ligando inductor de la proliferación urinario normalizado 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; Todos los datos se muestran como media (IC 95%).^a valor de p, calculado mediante test de U de Mann–Whitney.

Los valores de uAPRIL < 7.020 ng/mL [ROC AUC de 0,597 (IC del 95%: 0,420 -0,738)] mostraron el mejor perfil para este biomarcador para predecir RC en el momento del diagnóstico exhibiendo una sensibilidad 67% y una especificidad del 60%, no permitiendo su baja especificidad diferenciar de forma precisa a los pacientes que conseguirían una respuesta completa tras finalizar el tratamiento.

MCP-1

Las comparaciones de los niveles basales de MCP-1 entre pacientes según la respuesta clínica conseguida tras el tratamiento (RC vs no RC) se muestran en la tabla 33, ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

Tabla 33. Comparaciones de los niveles de MCP-1 en el momento del diagnóstico entre aquellos pacientes que conseguirían RC tras el tratamiento y aquellos que no los conseguirían.			
Parámetros laboratorio	RC (n=18)	No RC (n=27)	p^a
uMCP-1 (pg/Cr mg)	2,11 (0,72- 3,49)	2,27 (1,31- 3,23)	0,364
sMCP-1 (pg/mL)	242,7 (207,9- 277,5)	541,6 (342,7- 740,4)	0,067
Ratio FE MCP-1/ Proteína (%)	44,44 (19,65- 69,23)	39,56 (22,34- 56,77)	0,707

MCP-1, proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1; 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 FE MCP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de MCP-1 en relación a la fracción de excreción de proteínas; Todos los datos se muestran como media (IC 95%). ^a valor de p, calculado mediante test de U de Mann–Whitney.

Los valores de sMCP-1 < 302 pg/mL [ROC AUC de 0,651 (IC del 95%: 0,501-0,801)] mostraron el mejor perfil para este biomarcador para predecir RC en el momento del diagnóstico exhibiendo una sensibilidad 81% y una especificidad del 58%, no permitiendo sus valores diferenciar de forma precisa en el momento del diagnóstico a aquellos pacientes que conseguirían una respuesta completa con el tratamiento.

NRP-1

Al analizar las diferencias de los niveles basales de NRP-1 entre pacientes según la respuesta clínica conseguida tras el tratamiento (RC vs no RC) se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de uNRP-1 y el ratio FE NRP-1/FE Proteína entre ambos grupos (Tabla 34).

Tabla 34. Comparaciones de los niveles de NRP-1 en el momento del diagnóstico entre aquellos pacientes que conseguirían RC tras el tratamiento y aquellos que no los conseguirían.			
Parámetros laboratorio	RC (n=18)	No RC (n=27)	p^a
uNRP-1 (ng/Cr mg)	4.196 (3.208-5.185)	1.008 (590,2- 1.426)	< 0,0001
sNRP-1, pg/mL	8,4 (3,605- 13,20)	3,83 (1,93- 5,74)	0,2320
Ratio FE NRP-1/ Proteína (%)	119,2 (60,18- 178,2)	40,93 (16,57- 65,29)	0,0028

NRP-1, Neuropilina-1; uNRP-1 (ng/mg Cr), Neuropilina-1 normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNRP-1 (ng/mL), Neuropilina-1 sérica; Ratio FE NRP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de NRP-1 en relación a la fracción de excreción de proteínas; Todos los datos se muestran como media (IC 95%).^a valor de p, calculado mediante test de U de Mann–Whitney.

Los valores de uNRP-1 > 2.539 ng/mg Cr mostraron la mejor curva [ROC AUC 0,856 (IC del 95%: 0,767-0,946)] para predecir RC en el momento del diagnóstico con una sensibilidad de 80% y una especificidad del 84% (Tabla 30 y Figura 20).

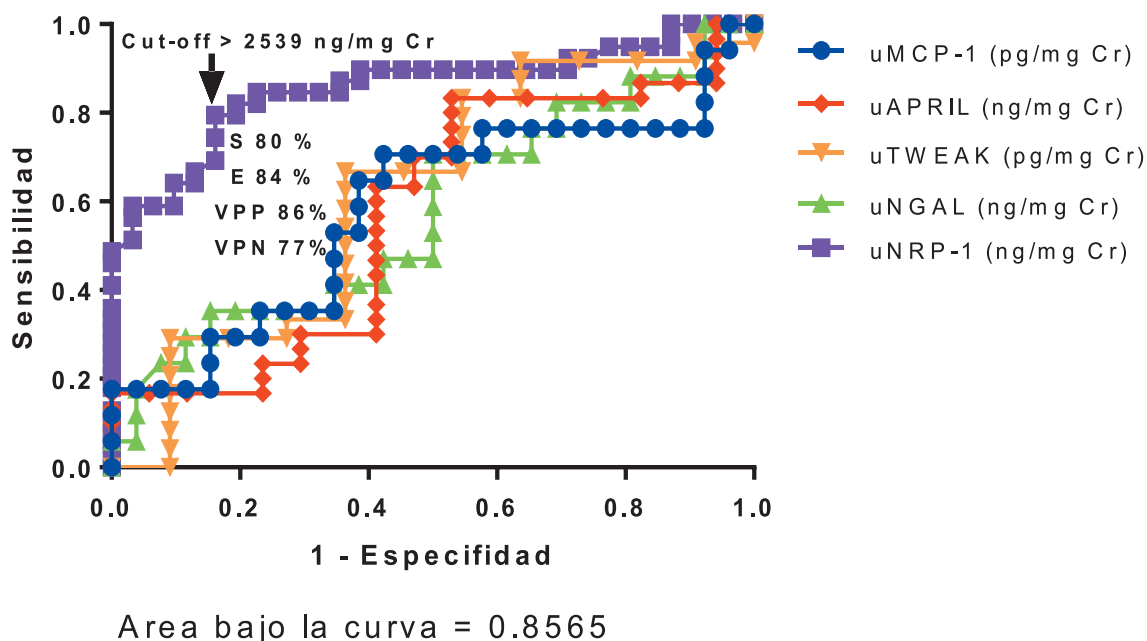


FIGURA 20: Curvas ROC para calcular la sensibilidad/especificidad de los niveles urinarios de NGAL (▲), TWEAK (▼), APRIL (◆), MCP-1 (●) y NRP-1 (■) normalizados, para discriminar a los pacientes con NL activa en el momento del diagnóstico según la respuesta al tratamiento tomando como valores de comparación los valores de aquellos pacientes que conseguirían una respuesta completa y los de aquellos que no lo conseguirán.

7.4.2.1.1 Estudio comparativo de la utilidad clínica de los biomarcadores en el momento del diagnóstico como marcadores RC tras el tratamiento.

Para realizar el análisis comparativo de la utilidad de los biomarcadores estudiados para predecir RC, se escogieron aquellos que mostraban las mejores curvas ROC en el momento del diagnóstico de enfermedad renal (Figura 20 y Tabla 35), demostrando los niveles urinarios de NRP-1 ser los que mostraban mayor utilidad (Figura 20 y Tabla 35).

Tabla 35. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los mejores biomarcadores para pronosticar respuesta completa (RC) en el momento del diagnóstico.

	sNGAL (ng/mL)	FE TWEAK/FE Proteína (%)	sAPRIL (ng/mL)	sMCP-1 (pg/mL)	uNRP-1 (ng/mg Cr)
Cut-off	>137,45	>32,90	< 7.020	<302	>2.539
AUC	0,635	0,667	0,579	0,651	0,856
Intervalo de confianza (95%)	0,480- 0,792	0,515- 0,818	0,420- 0,738	0,501- 0,802	0,767- 0,946
Sensibilidad (%)	83	33	67	81	80
Especificidad (%)	53	100	60	58	84
VPP (%)	59	100	54	57	86
VPN (%)	80	69	72	82	77

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

Para determinar el origen renal de la elevación NRP-1 urinaria, así como el posible valor predictor

de RC de la tinción de NRP-1 tisular en el momento del diagnóstico, se realizó un estudio inmunohistoquímico en 10 muestras de tejido renal (5 del grupo de respuesta completa (grupo de remisión) y 5 del grupo de no respuesta completa (grupo de no remisión) de tejido renal de estos pacientes, obtenidas en el momento del brote inicial. Los resultados, evaluados por el servicio de patología del hospital Vall d'Hebron, evidencian una diferencia significativa en la intensidad de la tinción entre los dos grupos. Así, se detectaron niveles más elevados de NRP-1 en las muestras renales de aquellos pacientes que conseguirían una RC tras el tratamiento (Figuras 22 y 23).

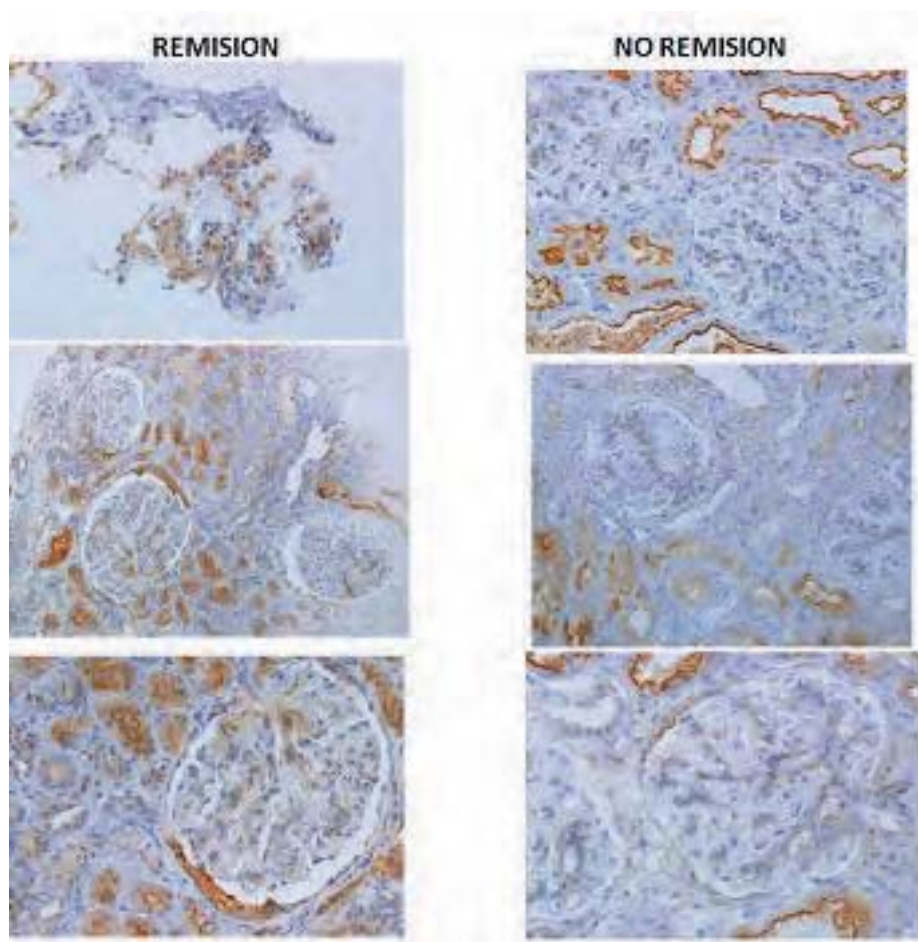


FIGURA 22: Expresión de NRP-1 en pacientes con nefritis lúpica activa en el momento del diagnóstico según su respuesta al tratamiento tomando como valores de comparación los valores de aquellos pacientes que conseguirían una respuesta completa y las de aquellos que no lo conseguirían.

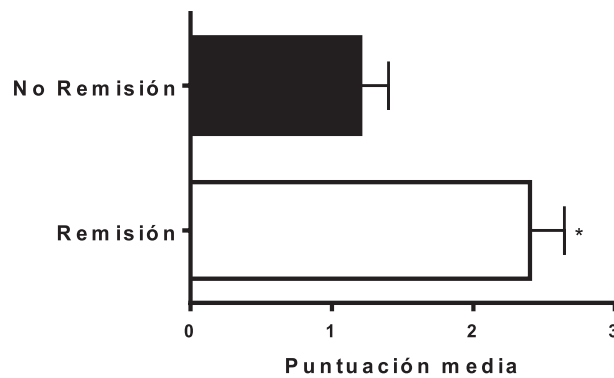


FIGURA 23: Expresión de NRP-1 en los túbulos apicales, células epiteliales/mesangiales y capsula Bowman en los pacientes con nefritis lúpica activa en el momento del diagnóstico según su respuesta al tratamiento tomando como valores de comparación los valores de aquellos pacientes que conseguirían una respuesta completa (remisión) y las de aquellos que no lo conseguirían (no remisión) tras la realización del tratamiento. Valores se expresan como media \pm SEM. *P < 0,05.

7.4.2.2 Niveles de los biomarcadores de los biomarcadores antes y durante la respuesta completa.

Para el estudio de la respuesta completa, se categorizó el curso de la LN basándose en el cambio de actividad de la enfermedad respecto a la presencia de la aparición de la remisión completa (tiempo B). El cambio de actividad de la enfermedad se determinó comparando 2 puntos en el tiempo: el momento de la remisión completa (tiempo B) y el tiempo de las anteriores visitas (– B1, – B2).

NGAL

De los diferentes biomarcadores posibles de NGAL sólo se observó un cambio significativo en la ratio de FE NGAL /FE proteína (Tabla 31) en aquellos pacientes que entraban en RC. En estos

pacientes además de la disminución significativa del rSLEDAI, se observó un aumento progresivo del ratio de FE NGAL /FE proteína que alcanzó su máximo en el momento de RC (tiempo B) (Tabla 36).

TWEAK

De los diferentes biomarcadores de TWEAK, solo el aumento del ratio de FE TWEAK /FE proteína en las visitas previas a la RC mostró una tendencia a la significación estadística ($p=0,1$) (Tabla 37). Durante los meses previos a la remisión completa no se observaron otros cambios estadísticamente significativos, ni en los niveles urinarios ni séricos de TWEAK (Tabla 37).

APRIL

Durante el seguimiento, no se observaron cambios estadísticamente significativos ni en los niveles urinarios ni séricos de APRIL en los meses previos a la remisión completa (Tabla 38). Todos los pacientes que alcanzaron la RC mostraron una disminución del ratio FE APRIL/ /FE Proteína en las visitas previas (tiempos –B2 y – B1) presentando posteriormente un aumento del mismo en el momento de la respuesta completa (B) siendo este último cambio estadísticamente significativo ($p = 0,005$) (Tabla 38).

MCP-1

No se observaron variaciones significativas en ninguno de los parámetros de MCP-1 en los meses previos a la RC (Tabla 39)

NRP-1

Aunque se observó una disminución de los niveles de uNRP-1 entre los tiempos –B2 y –B1 en las visitas previas a la RC y aumentando en el momento de la RC, estos cambios al igual que los de sus niveles séricos no fueron estadísticamente significativos (Tabla 40). Asimismo, la disminución progresiva del ratio FE NRP-1/FE proteína (%) hasta el momento de la RC, tampoco fue estadísticamente significativo (Tabla 40).

Dado que los niveles uNRP-1 fueron predictivos de RC en el momento del diagnóstico pero no se observaron variaciones estadísticamente significativas en sus niveles en los meses previos a esta, se determinaron también sus niveles durante la evolución. Para ello, se dividieron los pacientes en dos grupos dependiendo de si alcanzaban o no la RC al finalizar el tratamiento, observándose que aquellos pacientes que alcanzaban la RC tenían a lo largo del seguimiento niveles de uNRP-1 elevados de forma persistente los pacientes con valores iguales o inferiores a 120,7 ng/mg Cr tenían un 89% de posibilidades de no conseguir entrar en RC (Figura 24).

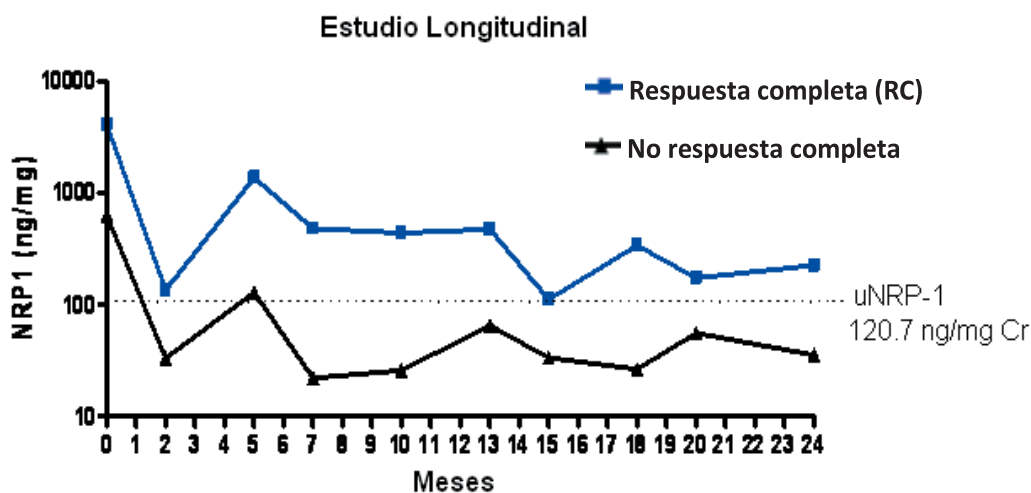


FIGURA 24: Niveles de NRP-1 urinarios (ng/mg Cr) que permitían diferenciar durante el seguimiento a los pacientes que conseguirían la remisión completa tras el tratamiento de aquellos que no lo conseguirían. Valores se expresan como media \pm SEM .

Tabla 36. Niveles longitudinales de rSLEDAIs, urinario y sérico de NGAL y FE NGAL/ FE Proteína en el tiempo y en el momento de la RC.

Punto de referencia en el tiempo (B) = RC (N = 18)							
Tiempos ^a	-B2	-B1	B	B - (-B1)	B - (-B2)	-B1 - (-B2)	B vs -B1 vs -B2
	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)	6 (4- 8)	0 (0- 0)	-6 (-8- (-4))	-9 (-11- (-7))	-3 (-5- (-1))	<0,0001
uNGAL(ng/Cr mg)	0,3 (0,2-0,7)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,2-0,7)	-0,01 (-0,18- 0,16)	0,13 (-0,1- 0,4)	0,15 (-0,09- 0,4)	NS
sNGAL (ng/mL)	308 (225-391)	293 (232-354)	357 (244-471)	64 (-49- 178)	49 (-122- 221)	-15 (-115- 86)	NS
FE NGAL/ FE Proteína (%)	21 (10- 32)	41 (23- 59)	157 (73- 241)	115 (24- 207)	134 (38- 233)	20 (3,3- 37)	0,008
							0,003
							0,01

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uNGAL/Cr, Lipocalina de los neutrófilos asociada a la gelatinasa urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNGAL, 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; CI 95% = intervalo de confianza del 95; NS = no significativa

^a Tiempo -B2 = 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 B (Respuesta completa) = 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 37. Niveles longitudinales de rLEDAIs, urinario y sérico de TWEAK y FE TWEAK/ FE Proteína en el tiempo en el momento de la RC.

Punto de referencia en el tiempo (B) = RC (N = 18)								
Tiempos ^a	-B2	-B1	B	B - (-B1)	B - (-B2)	-B1 - (-B2)	B vs -B1	-B1 vs -B2
	Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)						p	
rSLEDAI-2K ^b	9 (7- 11)	6 (4- 8)	0 (0- 0)	-6 (-8- (-4))	-9 (-11- (-7))	-3 (-5- (-1))	<0,0001	0,007
uTWEAK (ng/Cr mg)	73(41- 104)	91 (44- 137)	89 (42- 137)	-1.4 (-64- 61)	17 (-43- 77)	18 (-26- 62)	NS	NS
sTWEAK (ng/mL)	713 (277-1149)	486 (343- 628)	800 (268- 1333)	315(-184- 814)	88 (-112- 288)	-227(-601-147)	NS	NS
FE TWEAK/FE Proteína (%)	25 (7,4-43)	41 (16-65)	63 (27-99)	22(-35- 79)	38 (-15- 91)	15(-2,5- 33)	NS	0,1

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uTWEAK/Cr, factor de necrosis tumoral inductor débil de la apoptosis normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sTWEAK, 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; CI 95% = intervalo de confianza del 95 %; NS = no significativa.

^a Tiempo -B2 = 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 B (Respuesta completa) = 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 38. Niveles longitudinales de rSLEDAIs, urinario y sérico de APRIL y FE APRIL/ FE Proteína en el tiempo en el momento de la RC.

Punto de referencia en el tiempo (B) = RC (N = 18)									
Tiempos ^a	-B2	-B1	B	B- (-B1)	B - (-B2)	-B1 - (-B2)	B vs -B1	-B1 vs -B2	P
	Media entre los diferentes tiempos (IC 95%)								
rSLEDAI-2K ^b	9 (7- 11)	6 (4- 8)	0 (0- 0)	-6 (-8- (-4))	-9 (-11- (-7))	-3 (-5- (-1))	<0,0001	<0,0001	0,007
uAPRIL(ng/CR mg)	0,01(0,005-0,02)	0,02(0,006-0,038)	0,02(0,009-0,05)	-0,004(-0,03- 0,3)	-0,01(-0,03- 0,3)	-0,006(-0,019- 0,008)	NS	NS	NS
sAPRIL (ng/mL)	9,1 (2,5-16)	9,8 (4,1-15)	7,1 (3,8-10)	-2,7 (-8,3- 2,9)	-2 (-9,9- 5,8)	0,6 (-2,3- 3,6)	NS	NS	NS
FE APRIL/FE Proteína (%)	162 (-33-357)	48 (-10-105)	155 (37-273)	108(26- 189)	-6.8 (-178- 165)	-115(-322- 93)	0,005	NS	NS

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uAPRIL/Cr, Ligando inductor de la proliferación normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sAPRIL, 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 -B2 = 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 B (Respuesta completa) = 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 39. Niveles longitudinales de rSLEDAs, urinario y sérico de MCP-1 y FE MCP-1/ FE Proteína en el tiempo en el momento de la RC.

Tiempos ^a	Punto de referencia en el tiempo (B) = RC (N = 18)						P
	-B2	-B1	B	B- (-B1)	B - (-B2)	-B1 - (-B2)	
	Media entre los diferentes tiempos (95% IC)						
rSLEDAl-2K ^b	9 (7- 11)	6 (4- 8)	0 (0- 0)	-6 (-8- (-4))	-9 (-11- (-7))	-3 (-5- (-1))	<0,0001
uMCP-1 (pg/Cr mg)	1,33 (0,44- 4,05)	0,49(0,21- 1,15)	0,6 (0,35- 1,03)	0,11(-0,46- 0,68)	-0,73(-2,61- -1,15)	-0,84(-2,33- 0,66)	NS
sMCP-1 (pg/mL)	245 (207- 290)	246 (206- 294)	248 (226- 272)	2 (-37- 41)	3(-38- 44)	1(-62- 63)	NS
FE MCP-1/ FE Proteína (%)	93 (39- 222)	139 (49- 395)	263 (99- 698)	124 (-266- 515)	170 (-172- 513)	46 (-118- 209)	NS

rSLEDAl-2K, SLEDAl- 2K renal; uMCP-1/Cr, Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sMCP-1, 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 -B2 = 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 B (Respuesta completa) = punto de referencia en el tiempo en el que la enfermedad fue definida. ^b El SLEDAl 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 40. Niveles longitudinales de rSLEDAs, urinario y sérico de NRP-1 y ratio de FE NRP-1/ FE Proteína en el tiempo en el momento de la RC.

Punto de referencia en el tiempo (B) = RC (N = 18)									
Tiempos ^a	-B2	-B1	B	B - (-B1)	B - (-B2)	-B1 - (-B2)	B vs -B1	-B1 vs -B2	P
	Media (95% IC)	Media (95% IC)	B	Media entre los diferentes tiempos (95% IC)	Media entre los diferentes tiempos (95% IC)	Media entre los diferentes tiempos (95% IC)			
rSLEDAI-2K ^b	9 (7- 11)	6 (4- 8)	0 (0- 0)	-6 (-8- (-4))	-9 (-11- (-7))	-3 (-5- (-1))	<0,0001	<0,0001	0,007
uNRP-1 (ng/CR mg)	842(412- 1721)	395(139-1120)	708 (243- 2066)	313 (-609- 1236)	-134 (-1401-1133)	-447(-1362- 467)	NS	NS	NS
sNRP-1 (ng/mL)	1367 (564- 3314)	1410 (403- 4928)	1572 (571- 4329)	162(-2796- 3120)	205 (-2241- 2850)	43 (-2589-2674)	NS	NS	NS
FE NRP-1/FE Proteína (%)	53641 (19363- 148601)	32844(15810- 68233)	18417 (9327- 36718)	-14428(-43721- 14865)	-35224(-48186-52542)	-20796(-74494- 32901)	NS	NS	NS

rSLEDAI-2K, SLEDAI- 2K renal; uNRP-1/CR, Neuropilina-1 urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNRP-1, 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. IC 95% = intervalo de confianza del 95%; NS = no significativa

^a Tiempo -B2 = 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 B (Respuesta completa) = 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.

7.4.2.3 Utilidad de los biomarcadores como predictores de respuesta completa en la NL.

Con la finalidad de determinar que biomarcador podía predecir de forma más precisa la aparición de la RC durante el tratamiento, se utilizaron los resultados obtenidos de la cohorte longitudinal donde se recogieron muestras del momento de la respuesta completa (B) y de los meses previos a esta (seis meses, B2; tres meses, B1) realizándose curvas ROC para cada biomarcador estudiado tomando como valores de comparación los valores previos a la respuesta completa y aquellos valores que no predecían a la respuesta completa.

NGAL

El valor del ratio de FE NGAL/FE proteína > 26,54 [AUC ROC de 0,692 (IC del 95%: 0,566 - 0,818)] exhibió la especificidad más alta para predecir RC para este biomarcador (Tabla 41). La especificidad fue similar a la determinación de los anticuerpos anti-dsDNA, pero el ratio FE NGAL /FE proteína demostró mayor sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) para predecir RC (Tabla 41). Cuando se combinaron los resultados del ratio FE NGAL /FE proteína con la mejora del rSLEDAs en el tiempo, se aumentó la especificidad hasta al 91%.

Tabla 41. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de RC 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-dsDNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de RC (% IC 95%)					
Cut-off	> 0,105	< 417,5	> 26,54	<15	<108,5
Sensibilidad	100 (82- 100)	89 (65- 97)	61 (38- 80)	20 (7- 47)	100 (78-100)
Especificidad	17 (10- 26)	38 (28- 51)	78 (68- 85)	78 (64- 87)	18 (11-28)
VPP	9 (6- 13)	96 (60- 15)	16 (78- 30)	8 (3- 22)	8 (5-12)
VPN	100 (91-100)	97 (90- 99)	96 (91- 98)	92 (88- 95)	100 (91-100)

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

El ratio FE TWEAK/FE Proteína > 6,529 % [AUC ROC de 0,590 (IC del 95%; 0,302- 0,878)] mostró la sensibilidad (83%) y la especificidad (48%) más alta para predecir RC para este biomarcador (tabla 42), aunque la especificidad fue inferior a la determinación de los anticuerpos anti-dsDNA, el ratio FE TWEAK/ FE proteína mostró mayor sensibilidad y valor predictivo positivo (VPP) para predecir RC (Tabla 42).

Tabla 42. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de RC para los niveles de TWEAK urinarios y séricos, FE TWEAK/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.					
Variable	uTWEAK (ng/ Cr mg)	sTWEAK (ng/mL)	FE TWEAK/FE Proteína (%)	Ac. anti-dsDNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de RC (% , IC 95%)					
Cut-off	> 0,0854	< 308,22	> 6,529	<15	<108,5
Sensibilidad	100 (82- 100)	33 (16- 57)	83 (59- 94)	20 (7- 47)	100 (78-100)
Especificidad	26 (20- 34)	80 (71- 87)	48 (39- 58)	78 (64- 87)	18 (11-28)
VPP	100 (94- 100)	12 (6- 25)	97 (90- 99)	8 (3- 22)	8 (5-12)
VPN	10 (6- 15)	94 (90- 93)	12 (7- 19)	92 (88- 95)	100 (91-100)

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

Aunque no hubo variaciones significativas de los niveles de uAPRIL en los meses previos a la RC, el APRIL urinario obtuvo el mejor perfil de la curva ROC como predictor de RC aunque tuvo un valor discriminativo bajo. Los valores de uAPRIL < 0,0053 ng/mg Cr [AUC ROC de 0,602 (IC del 95%: 0,463 – 0,740)], exhibieron la más alta sensibilidad (78%) y especificidad (43%) para predecir RC para este biomarcador (Tabla 43). La sensibilidad fue mayor que la de los anticuerpos anti-dsDNA, mostrando un mayor valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para predecir RC (Tabla 43).

Tabla 43. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de RC para los niveles de APRIL urinarios y séricos, FE APRIL/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.

Variable	uAPRIL (ng/ Cr mg)	sAPRIL (ng/mL)	FE APRIL/FE Proteína (%)	Ac. anti-dsDNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de RC (%, IC 95%)					
Cut-off	< 0,0053	< 5,34	<63,9	<15	<108,5
Sensibilidad	78 (53- 91)	56 (33- 76)	94 (69- 99)	20 (7- 47)	100 (78-100)
Especificidad	43 (34- 52)	53 (43- 64)	19 (12- 27)	78 (64- 87)	18 (11-28)
VPP	9 (6- 15)	94 (89- 97)	9 (5- 13)	8 (3- 22)	8 (5-12)
VPN	96 (90-98)	9 (5- 16)	98 (86- 100)	92 (88- 95)	100 (91-100)

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 las diferentes determinaciones de MCP-1, los niveles urinarios de MCP-1 mostraron la mejor curva ROC para esta molécula aunque también tuvieron un valor discriminatorio pobre. Los valores inferiores a 0,25 pg/mg Cr [AUC ROC de 0,65 (IC del 95%: 0,474- 0,827)] exhibieron la sensibilidad (70%) y especificidad (68%) más alta para predecir RC (Tabla 44), mostrando una sensibilidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) mayor que la determinación de los anticuerpos anti-dsDNA para predecir RC (Tabla 44).

Tabla 44. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de RC para los niveles de MCP-1 urinarios y séricos, FE MCP-1/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.					
Variable	uMCP-1 (pg/ Cr mg)	sMCP-1 (pg/mL)	FE MCP-1/FE Proteína (%)	Ac. anti-dsDNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de RC (%, IC 95%)					
Cut-off	< 0,25	< 189,60	> 17,54	<15	<108,5
Sensibilidad	70 (38- 90)	20 (8- 42)	90 (69- 97)	20 (7- 47)	100 (78-100)
Especificidad	68 (58- 77)	77 (64- 86)	42 (31- 54)	78 (64- 87)	18 (11-28)
VPP	13 (6- 24)	14 (5- 32)	19 (10- 33)	8 (3- 22)	8 (5-12)
VPN	97 (92- 99)	87 (76- 93)	97 (89- 99)	92 (88- 95)	100 (91-100)

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 las diferentes determinaciones de NRP-1, los valores del ratio FE NRP-1/ FE Proteína mostraron la mejor curva ROC aunque su poder discriminativo no fue bueno. Los valores mayores de 13.448 % [AUC ROC de 0,66 (IC del 95%: 0,467- 0,834)], exhibieron la más alta sensibilidad (63%) y especificidad (72%) para predecir RC para este biomarcador (Tabla 45). La sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) fue mayor que la mostrada por la determinación de los anticuerpos anti-dsDNA, mostrando el mismo valor predictivo negativo (VPN) y una menor especificidad, para predecir RC (Tabla 45).

Tabla 45. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la probabilidad predictora de RC para los niveles de NRP-1 urinarios y séricos, FE NRP-1/FE Proteína (%) y Acs. anti ds-DNA.					
Variable	uNRP-1 (ng/ Cr mg)	sNRP-1 (ng/mL)	FE NRP-1/FE Proteína (%)	Ac. anti-dsDNA (UI/mL)	C3 (mg/dL)
Probabilidad predictora de RC (%, IC 95%)					
Cut-off	<28,35	< 587,32	> 13.448	<15	<108,5
Sensibilidad	60 (30- 84)	59 (35- 80)	63 (34- 85)	20 (7- 47)	100 (78-100)
Especificidad	71 (57- 81)	36 (26- 47)	72 (60- 81)	78 (64- 87)	18 (11-28)
VPP	14 (6- 27)	12 (6- 23)	23 (12- 41)	8 (3- 22)	8 (5-12)
VPN	97 (92- 99)	86 (72- 94)	92 (80- 97)	92 (88- 95)	100 (91-100)

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 NRP-1 en relación a la fracción de excreción de proteínas. VPP, valor predictivo positivo, VPN, valor predictivo negativo.

7.4.2.3.1 Estudio comparativo del valor predictor de respuesta completa de los biomarcadores.

Con la finalidad de determinar que biomarcador podía predecir de forma más precisa la aparición de la RC durante el tratamiento en los pacientes con NL, se utilizaron los resultados de las curvas ROC realizadas para cada biomarcador estudiado tomando como valores de comparación los valores previos a la remisión completa y las de aquellos valores que no predecían a la respuesta completa mostrándose los resultados en la tabla 46. Entre los biomarcadores estudiados se determinó que los valores del ratio FE NGAL/FE Proteína >26,54 % mostraban la mejor curva ROC para predecir la aparición de RC durante el seguimiento [AUC ROC de 0,69 (IC del 95%: 0,566 – 0,818)] con una sensibilidad de 61%, una especificidad de 78%, un valor predictivo positivo de 16% y un valor predictivo negativo de 96% (Tabla 46).

Tabla 46. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los biomarcadores para predecir respuesta completa (RC) en los pacientes con LES.						
Biomarcador	AUC	Cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Ratio FE NGAL /FE proteína (%)	0,69	>26,54	61	78	16	96
Ratio FE TWEAK /FE proteína (%)	0,59	>6,53	83	48	97	12
uAPRIL (ng/mg Cr)	0,60	>0,005	78	43	9	96
uMCP-1 (pg/mg Cr)	0,65	< 0.25	70	68	13	97
Ratio FE NRP-1 /FE proteína (%)	0,66	> 13448	63	72	23	92

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; uMCP-1 (pg/mL), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; 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.

7.4.3 Progresión a IRC.

Durante el estudio, siete pacientes (16%) (cuatro mujeres y tres varones) puntuaron en el índice SLICC y progresaron a una insuficiencia renal crónica (IRC) con una mediana de tiempo (Q1-Q3) de 15 meses (6-30). Con el objetivo de valorar la progresión de la insuficiencia renal crónica en los pacientes con NL se realizaron comparaciones entre los niveles de los biomarcadores en los pacientes progresadores y no progresadores en el momento de su inclusión en el estudio y durante el seguimiento. Asimismo, se calcularon los predictores independientes de progresión a IRC mediante el análisis de regresión multivariante de Cox, y se analizó la relación entre los biomarcadores estudiados y el tiempo de progresión a la enfermedad renal terminal mediante las curvas de supervivencia Kaplan-Meier.

7.4.3.1 Estudio del valor predictor a IRC de los biomarcadores

Se realizaron comparaciones basales entre pacientes progresadores y no progresadores, los progresadores se caracterizaban por presentar en el momento de la inclusión en el estudio (brote) niveles significativamente más elevados de creatinina sérica, proteinuria de 24 horas y niveles más bajos de TFGe (Tabla 47). El análisis de regresión multivariante de Cox permitió determinar que el único predictor independiente de progresión a IRC fue el valor de la TFG basal ($p = 0,034$) (Tablas 47, 48, 49, 50 y 51).

NGAL

El grupo de pacientes progresadores en lo que hace referencia a la NGAL presentaban niveles séricos significativamente más elevados y más bajos del ratio FE NGAL /FE proteína. Estas diferencias iniciales de sNGAL y ratios FE NGAL /FE proteína se mantuvieron a lo largo del

seguimiento de forma persistente (Figuras 24 A y B). La rápida progresión a IRC se asoció a elevaciones persistentes de sNGAL > 444 ng/mL (P = 0,0001) (Figura 25) mostrando la misma sensibilidad, VPP y VPN (100%, 47% y 100%, respectivamente), y una especificidad similar (78% y 79%, respectivamente) que la tradicional TFGe.

Tabla 47. Comparaciones de los parámetros de laboratorio entre pacientes progresadores y no progresadores en el momento del diagnóstico.			
Parámetros laboratorio	Progresadores (N=7)	No progresadores (N=38)	P^a
Creatinina, mg/dL	2,04 (1,38-2,70)	1,03 (0,90-1,16)	<0,001
Proteinuria, g/24h	4,21 (2,03-6,39)	2,03 (1,51-2,55)	0,011
eGFR, mL/min/1.73m	47,26 (28,46-66,07)	89,45 (80,14-98,76)	<0,001
uNGAL (ng/Cr mg)	0,65 (0,33- 0,96)	0,51 (0,31-0,71)	0,088
sNGAL, ng/mL	628,4 (398,0-858,8)	374,7 (297,1-452,4)	0,013
FE NGAL/FE Proteína (%)	0,45 (-0,06- 0,95)	1,24 (0,73-1,75)	0,045

TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; uNGAL/Cr, Lipocalina de los neutrófilos asociada a la gelatinasa urinaria normalizada con los niveles de creatinina urinaria; sNGAL, 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; Todos los datos se muestran como media (IC 95%). ^a valor de p, calculado mediante test de U de Mann–Whitney.

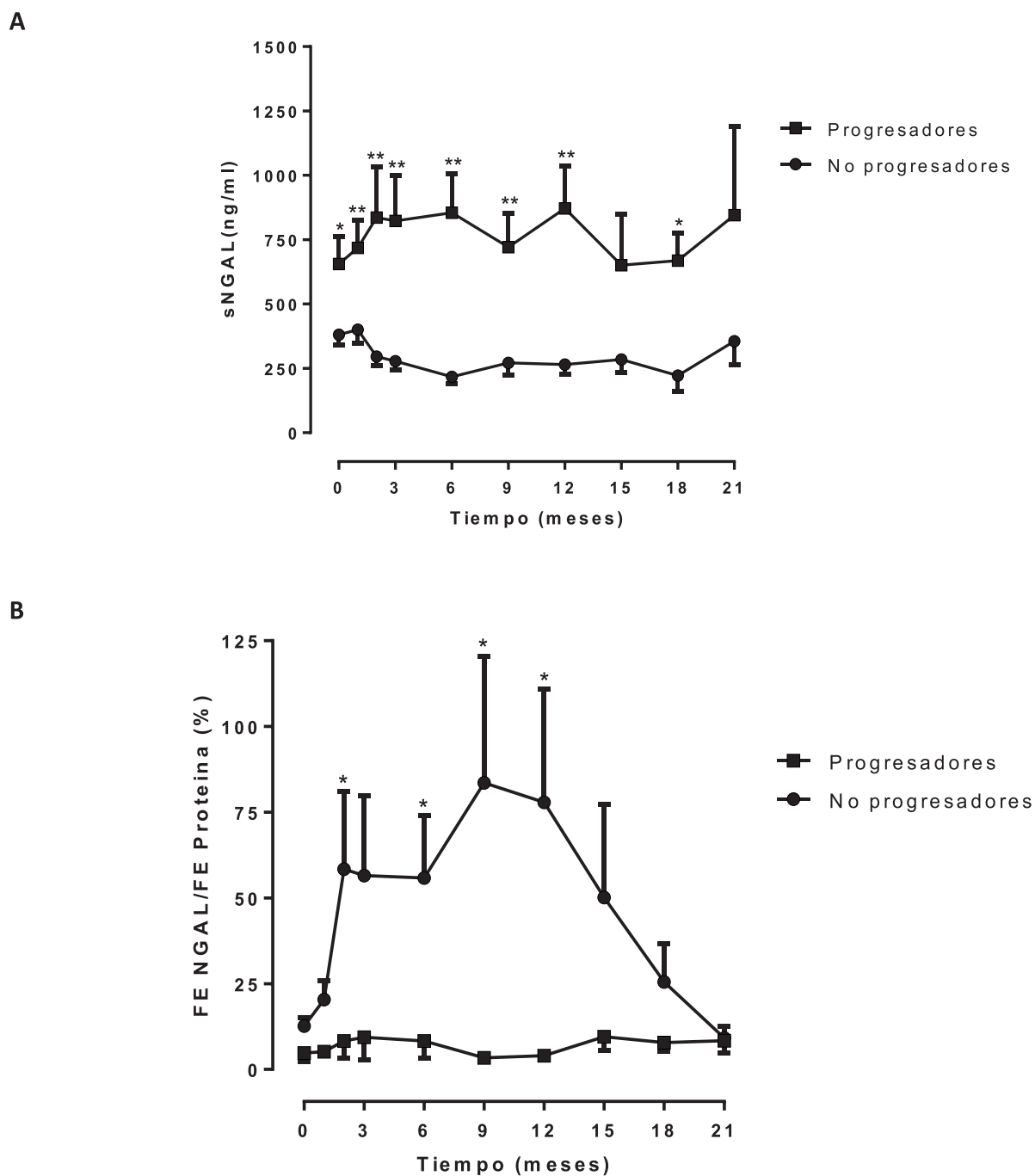


FIGURA 25: Niveles de NGAL sérico (A) y del ratio FE NGAL/FE Proteina (B) obtenidos en diferentes momentos del seguimiento del estudio longitudinal. Progresadores fueron definidos como aquellos que presentaban una duplicación de los niveles iniciales de creatinina y/o que progresaban a enfermedad renal terminal. Valores se expresan como media \pm SEM. *P < 0.005, **P < 0.0005 comparando los grupos progresadores y no progresadores.

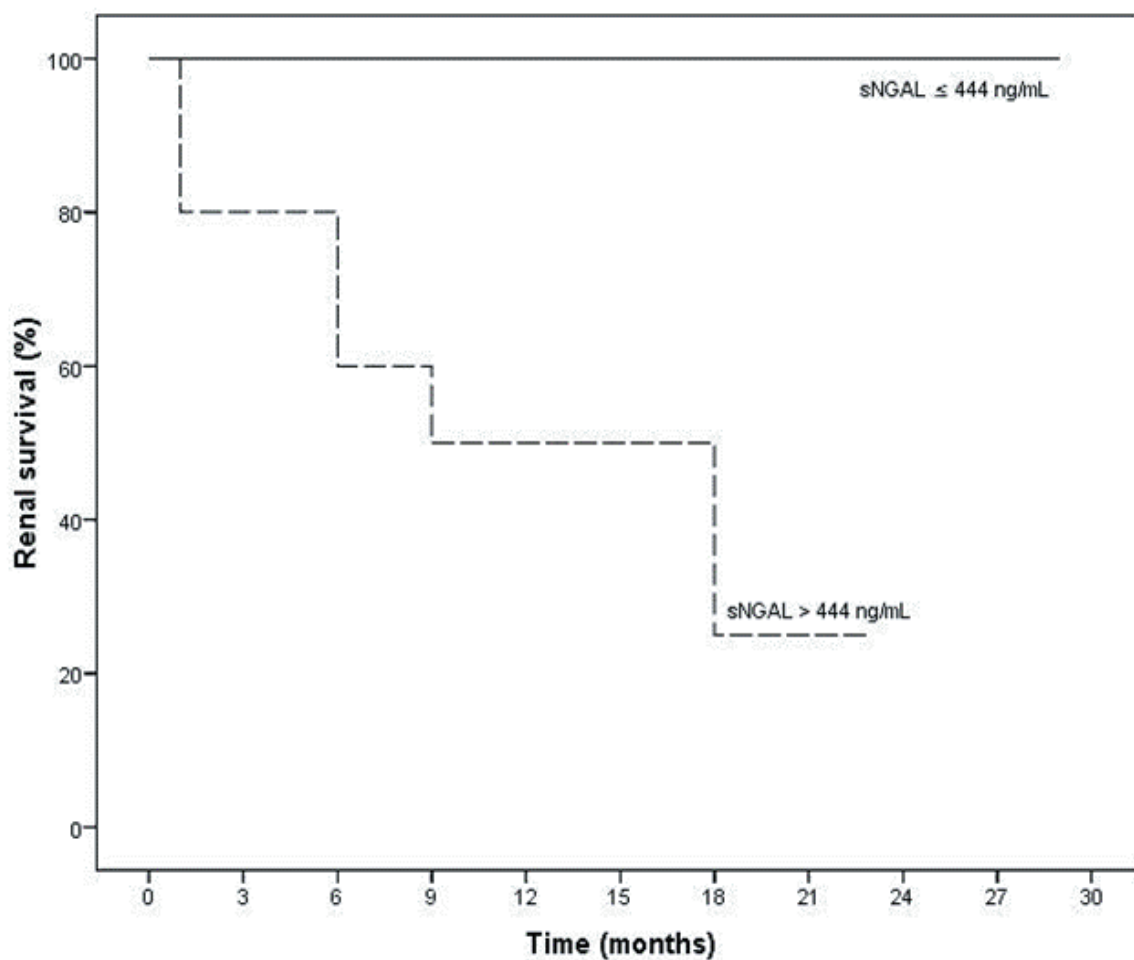


FIGURA 26: Curvas de supervivencia renal Kaplan–Meier en pacientes con niveles séricos NGAL (sNGAL) superiores e inferiores al del cut-off de 444 ng/mL. Pacientes con niveles de sNGAL >444 ng/mL mostraron una progresión significativamente más rápida a pérdida de la función renal ($p = 0.0001$, test long-rank).

TWEAK

En el momento del diagnóstico no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas de los niveles de TWEAK entre los pacientes que progresarían a IRC y aquellos que no lo harían (Tabla

48).

Tabla 48. Comparaciones de los parámetros de laboratorio entre pacientes progresadores y no progresadores en el momento del diagnóstico.

Parámetros laboratorio	Progresadores (n=7)	No progresadores (n=38)	p^a
Creatinina, mg/dL	2,04 (1,38-2,70)	1,03 (0,90-1,16)	<0,001
Proteinuria, g/24h	4,21 (2,03-6,39)	2,03 (1,51-2,55)	0,011
TFGe, mL/min/1.73m	47,26 (28,46-66,07)	89,45 (80,14-98,76)	<0,001
uTWEAK (ng/Cr mg)	157,04 (0 – 421,86)	129,01 (74,61 – 183,42)	0,890
sTWEAK, ng/mL	445 (266,5 – 623,75)	626 (391,4 – 862,6)	0,702
Ratio FE TWEAK/FE Proteína (%)	6,63 (0 – 17,63)	20,86 (5,77 – 35,95)	0,139

TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; 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; Todos los datos se muestran como media (IC 95%). ^a valor de p, calculado mediante test de U de Mann–Whitney.

Durante el seguimiento, los pacientes progresadores mostraron valores más elevados del ratio FE TWEAK/ FE Proteína que aquellos pacientes que no progresaron, siendo la diferencia estadísticamente significativa en el mes 3 (p = 0,0496) (Figura 27).

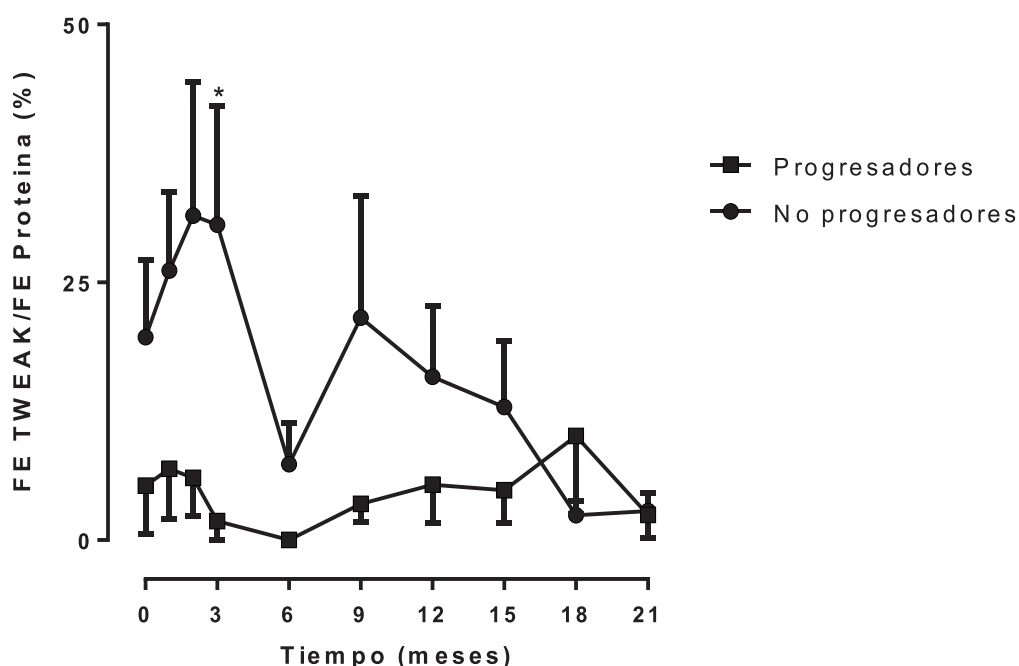


FIGURA 27: Niveles del ratio FE TWEAK/FE Proteína (%) obtenidos en diferentes momentos del seguimiento del estudio longitudinal. Progresadores fueron definidos como aquellos que presentaban una duplicación de los niveles iniciales de creatinina y/o que progresaban a enfermedad renal terminal. Valores se expresan como media \pm SEM. * $P < 0.005$ comparando los grupos progresadores y no progresadores.

La rápida progresión a IRC se asoció a disminuciones persistentes del ratio FE TWEAK/ FE Proteína ≤ 2.5825 % ($p = 0,003$) (Figura 28), se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir probabilidad de progresión a IRC mostrando mayor especificidad que la tradicional TFG (82% y 79%, respectivamente), aunque la sensibilidad (83 % y 100%), VPP (42% y 47%), y el VPN (97% y 100%) fueron menores, respectivamente.

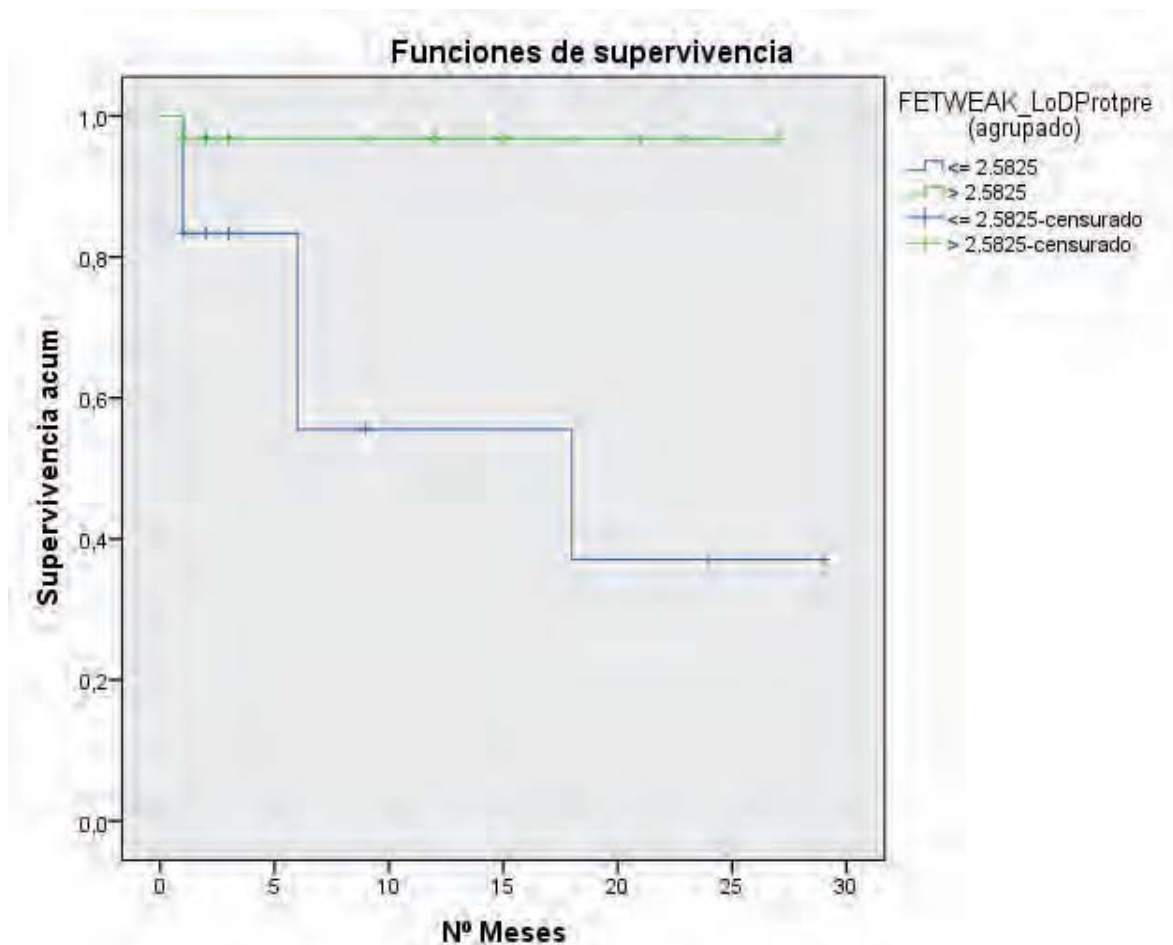


FIGURA 28: Curvas de supervivencia renal Kaplan–Meier en pacientes con niveles de ratio FE TWEAK/FE Proteína superiores e inferiores al cut-off de $\leq 2.582\%$. Pacientes con niveles de FE TWEAK/FE Proteína (%) ≤ 2.582 mostraron una progresión significativamente más rápida a pérdida de la función renal ($p = 0,0001$, test long-rank).

APRIL

Las comparaciones basales entre pacientes progresadores y no progresadores se muestran en la tabla 49. Los pacientes progresadores tenían en el momento del diagnóstico niveles urinarios significativamente más elevados de APRIL que aquellos que no progresaban ($p = 0,017$) (Tabla 49).

Tabla 49. Comparaciones de los parámetros de laboratorio entre pacientes progresadores y no progresadores en el momento del diagnóstico.

Parámetros laboratorio	Progresadores (n=7)	No progresadores (n=38)	p ^a
Creatinina, mg/dL	2,04 (1,38-2,70)	1,03 (0,90-1,16)	<0,001
Proteinuria, g/24h	4,21 (2,03-6,39)	2,03 (1,51-2,55)	0,011
TFGe, mL/min/1.73m	47,26 (28,46-66,07)	89,45 (80,14-98,76)	<0,001
uAPRIL(ng/Cr mg)	0,10 (0,01 – 0,19)	0,04 (0,01 – 0,07)	0,017
sAPRIL, ng/mL	8,78 (0,30 – 17,26)	7,28 (5,16 – 9,40)	0,795
Ratio FE APRIL/FE Proteína (%)	102,35 (0 – 321,80)	49,59 (12,53 – 86,66)	0,397

TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; uAPRIL (ng/mg Cr), Ligando inductor de la proliferación urinario normalizado con los niveles de creatinina urinaria; SAPRIL (mg/dL), 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; Todos los datos se muestran como media (IC 95%). ^a valor de p, calculado mediante test de U de Mann–Whitney.

Durante el seguimiento, los pacientes progresadores también mostraron valores más elevados de uAPRIL que aquellos pacientes que no progresaron, siendo la diferencia estadísticamente significativa en los meses 0 (p= 0,0157), 1 (p= 0,0038), 9 (p= 0,0329) y 15 (p= 0,0022) (Figura 29).

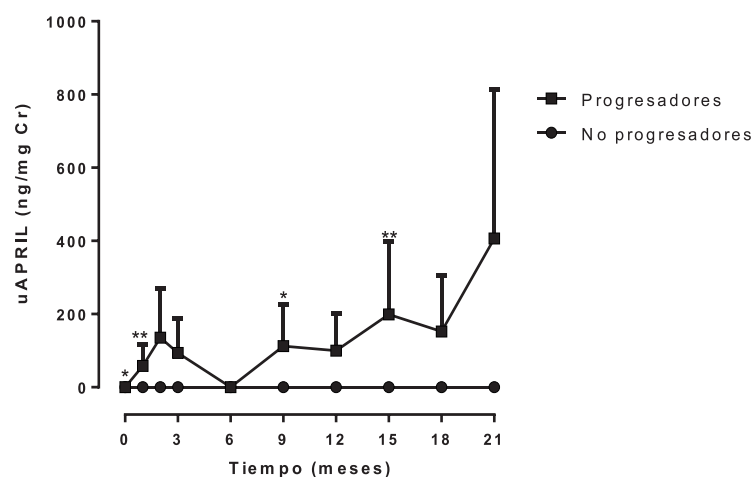


FIGURA 29: Niveles urinarios de APRIL normalizados obtenidos en diferentes momentos del seguimiento del estudio longitudinal. Progresadores fueron definidos como aquellos que presentaban una duplicación de los niveles iniciales de creatinina y/o que progresaban a enfermedad renal terminal. Valores se expresan como media \pm SEM. *P < 0,005, **P < 0,0005 comparando los grupos progresadores y no progresadores.

La rápida progresión a IRC se asoció a elevaciones persistentes de uAPRIL > 0,0037 ng/mg Cr (p = 0,025) (figura 30) mostrando una sensibilidad (86 % y 100%), especificidad (60% y 79%), VPP (29 % y 47%), y VPN (96% y 100%) inferiores a la tradicional TFGe, respectivamente, para predecir la probabilidad de progresión a IRC.

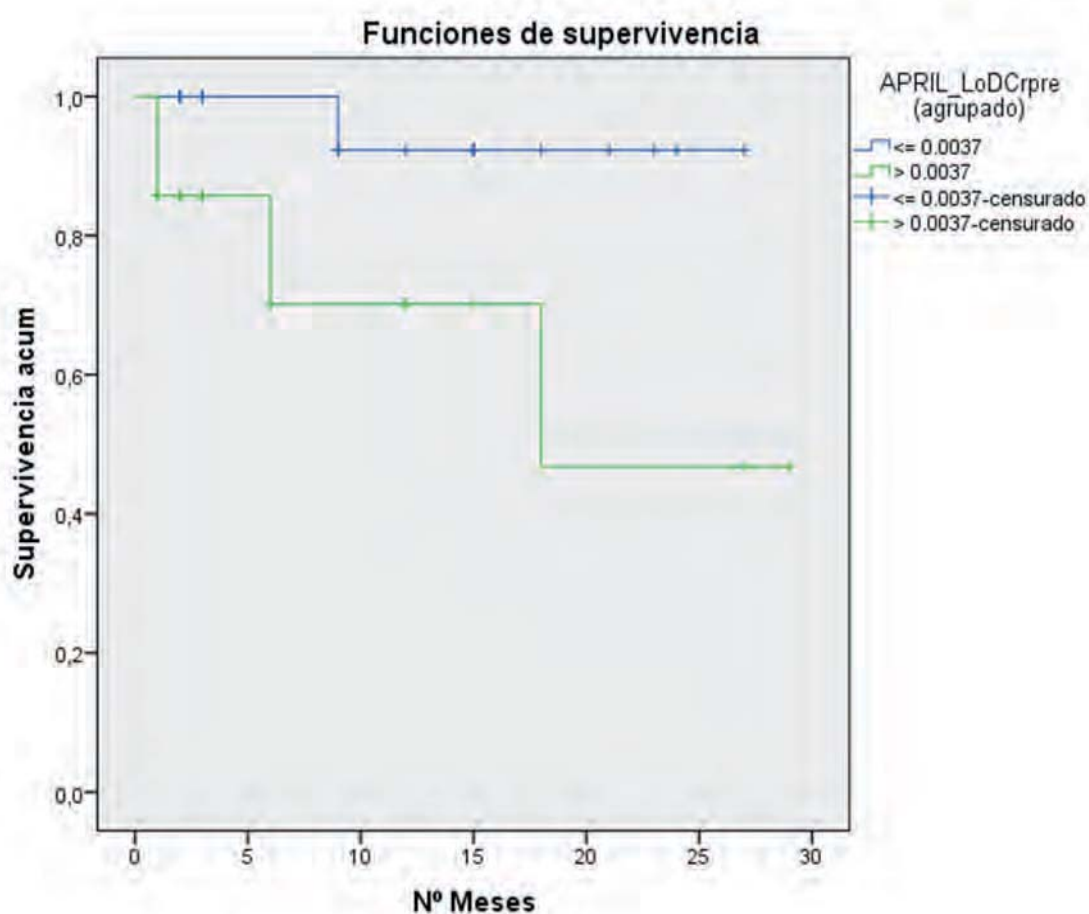


FIGURA 30: Curvas de supervivencia renal Kaplan–Meier en pacientes uAPRIL (ng/mg Cr) con niveles superiores e inferiores al nivel del cut-off de > 0,0037. Pacientes con niveles de uAPRIL (ng/mg Cr) > 0,0037 mostraron una progresión significativamente más rápida a pérdida de la función renal (p = 0,025, test long-rank).

MCP-1

Las comparaciones basales entre pacientes progresadores y no progresadores se muestran en la tabla 45. Los pacientes progresadores tenían niveles significativamente más bajos de uMCP-1 y del ratio FE MCP-1/ Fe proteína en el momento del diagnóstico (Tabla 50).

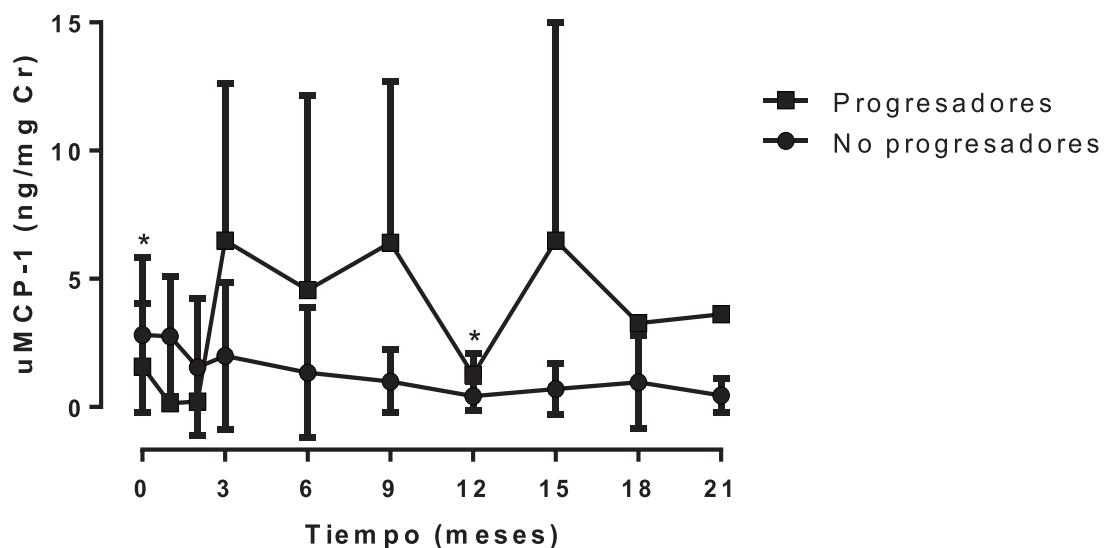
Tabla 50. Comparaciones de los parámetros de laboratorio entre pacientes progresadores y no progresadores en el momento del diagnóstico.			
Parámetros laboratorio	Progresadores (n=7)	No progresadores (n=38)	p^a
Creatinina, mg/dL	2,04 (1,38- 2,70)	1,03 (0,90- 1,16)	<0,001
Proteinuria, g/24h	4,21 (2,03- 6,39)	2,03 (1,51- 2,55)	0,011
TFGe, mL/min/1.73m	47,26 (28,46- 66,07)	89,45 (80,14- 98,76)	<0,001
uMCP-1(pg/Cr mg)	0,49 (0 – 1,02)	2,61(1,42 – 3,80)	0,025
sMCP-1, pg/mL	224,7 (162,3 – 287,1)	244,8 (211,7 - 278)	0,647
Ratio FE MCP-1/ Proteína (%)	8,9 (0 – 23,6)	77,8 (29,4 – 126,2)	0,002

TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; uMCP-1 (pg/mg Cr), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 urinario normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sMCP-1 (pg/mL), Proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1 sérico; Ratio FE MCP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de MCP-1 en relación a la fracción de excreción de proteínas; Todos los datos se muestran como media (IC 95%). ^a valor de p, calculado mediante test de

U de Mann–Whitney.

Aunque, en el momento del diagnóstico los pacientes progresadores presentaban valores más bajos de uMCP-1 que aquellos pacientes que no progresaban, posteriormente durante el estudio los pacientes progresadores presentaron un aumento de los valores, mostrando ambos grupos diferencias estadísticamente significativa en los meses 1 ($p= 0,025$) y 12 ($p= 0,0428$), y únicamente una tendencia estadística en el mes 9 ($p= 0,0655$) (Figura 30 A). Durante el seguimiento, al igual que sucedía en el momento del diagnóstico, los pacientes progresadores presentaban niveles más bajos del ratio FE MCP-1/FE Proteína, que aquellos pacientes que no progresarían, no objetivándose diferencias estadísticamente significativas (Figura 30 B).

A



B

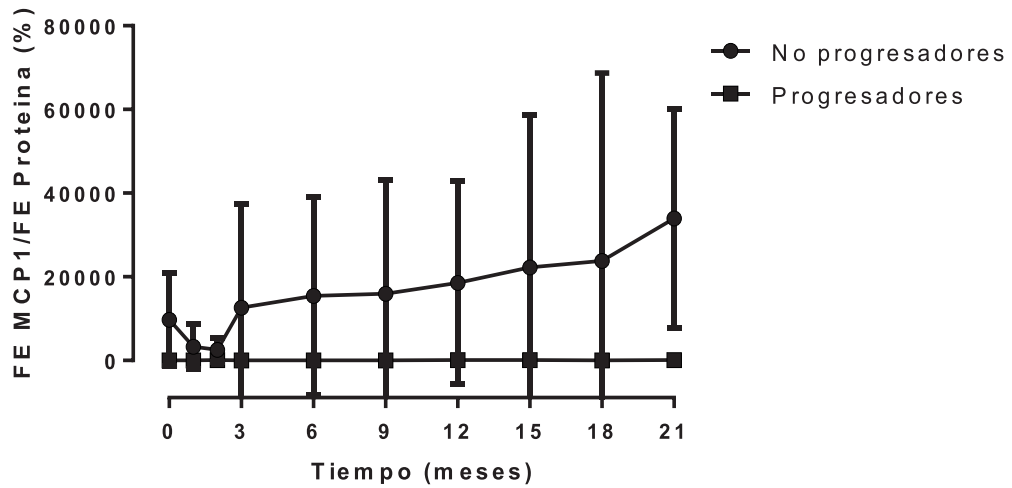


FIGURA 31: Niveles urinarios de MCP-1 normalizados (A) y del ratio FE MCP-1/FE Proteína (B) obtenidos en diferentes momentos del seguimiento del estudio longitudinal. Progresadores fueron definidos como aquellos que presentaban una duplicación de los niveles iniciales de creatinina y/o que progresaban a enfermedad renal terminal. Valores se expresan como media \pm SEM. *P < 0,005 comparando los grupos progresadores y no progresadores.

Las elevaciones persistentes de los valores del ratio FE MCP-1/ FE Proteína \leq 101,75 % se asociaron a una rápida progresión a IRC ($p = 0,018$) (Figura 31), se calculó su sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir la probabilidad de progresión a IRC siendo los resultados inferiores a aquellos observados para la tradicional TGFe (83 % y 100%), (68% y 79%), (29% y 47%), y VPN (96% y 100%), respectivamente.

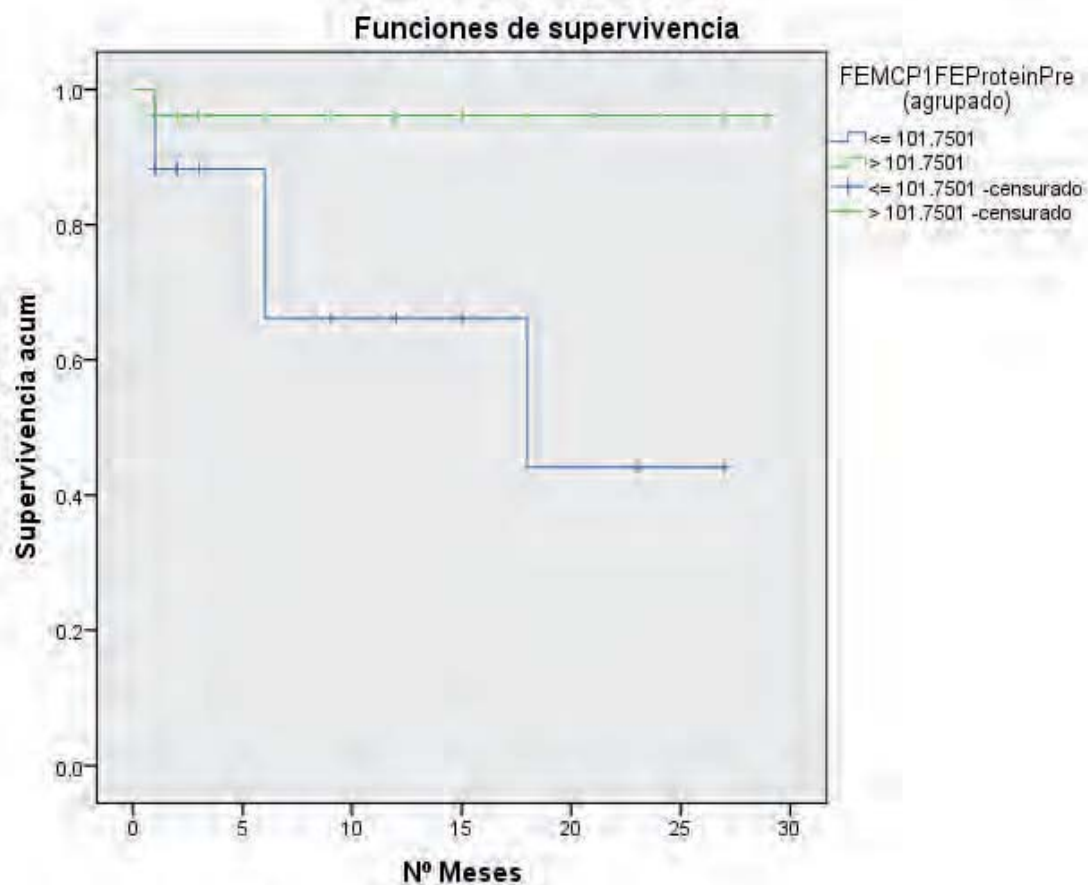


FIGURA 32: Curvas de supervivencia renal Kaplan–Meier en pacientes con niveles del ratio FE MCP-1/ FE proteína superiores e inferiores al cut-off de 206,97. Pacientes con niveles del ratio FE MCP-1/ FE proteína $uMCP-1 \leq 101,75\%$ mostraron una progresión significativamente más rápida a pérdida de la función renal ($p = 0,018$, test long-rank).

NRP-1

Las comparaciones basales entre pacientes progresadores y no progresadores se muestran en la tabla 46. Los pacientes progresadores en el momento del diagnóstico tenían niveles significativamente más bajos de uNRP ($p=0,048$) que aquellos pacientes que durante la evolución no presentarían progresión a IRC (Tabla 51).

Tabla 51. Comparaciones de los parámetros de laboratorio entre pacientes progresadores y no progresadores en el momento del diagnóstico.

Parámetros laboratorio	Progresadores (n=7)	No progresadores (n=38)	p ^a
Creatinina, mg/dL	2,04 (1,38- 2,70)	1,03 (0,90- 1,16)	<0,001
Proteinuria, g/24h	4,21 (2,03- 6,39)	2,03 (1,51- 2,55)	0,011
TGFe, mL/min/1.73m	47,26 (28,46- 66,07)	89,45 (80,14- 98,76)	<0,001
uNRP-1 (ng/Cr mg)	127,8 (23 – 232,6)	2.182 (1.064 – 3.300)	0,048
sNRP-1, ng/mL	87,7 (64,9 – 110,6)	2.487 (0 – 6.069)	0,521
FE NRP-1/FE Proteína (%)	5.823 (0 – 15.565)	11.842 (6.755- 16.928)	0,604

TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; uNRP-1 (ng/mg Cr), Neuropilina-1 urinario normalizado con los niveles de creatinina urinaria; sNRP-1 (ng/mL), Neuropilina-1 sérico; Ratio FE NRP-1/ FE Proteína (%), Fracción de excreción (FE) de NRP-1 en relación a la fracción de excreción de proteínas; Todos los datos se muestran como media (IC 95%).

^a valor de p, calculado mediante test de U de Mann–Whitney.

Los valores bajos de NRP-1 detectados en el momento del diagnóstico en los pacientes progresadores respecto aquellos que no progresarían se mantuvieron a lo largo de todo el seguimiento. Los pacientes no progresadores, aunque inicialmente presentaron valores más elevados de uNRP-1 que aquellos pacientes que progresarían, durante el seguimiento del primer año mostraron una disminución de estos niveles siendo estos inferiores a los que presentaban los pacientes progresadores durante gran parte de la evolución, siendo la diferencia estadísticamente significativa en los meses 0 (p= 0,005), 6 (p= 0,0465), 9 (p= 0,0418) (Figura 33).

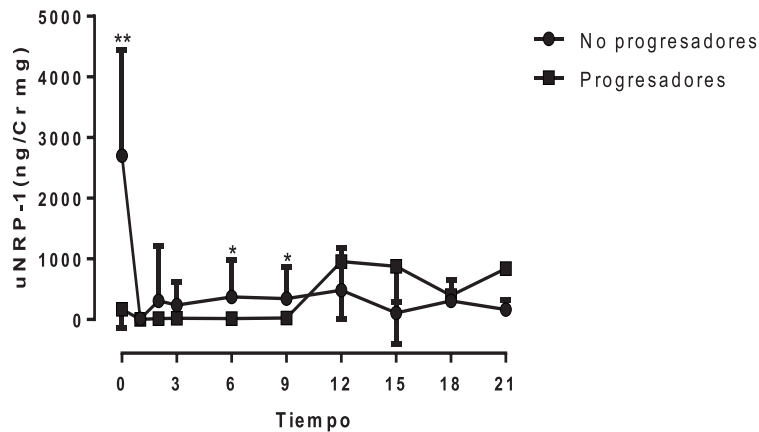


FIGURA 33: Niveles urinarios de NRP-1 normalizados obtenidos en diferentes momentos del seguimiento del estudio longitudinal. Progresadores fueron definidos como aquellos que presentaban una duplicación de los niveles iniciales de creatinina y/o que progresaban a enfermedad renal terminal. Valores se expresan como media \pm SEM. *P < 0.005, **P < 0.0005 comparando los grupos progresadores y no progresadores.

La rápida progresión a IRC se asoció a elevaciones persistentes de uNRP-1 (ng/mg Cr) > 206,97 (p = 0,092) (Figura 33) mostrando igual sensibilidad (100 % y 100%) y VPN (100% y 100%) y mayor especificidad (82 y 79%), VPP (60% y 47%) que la tradicional TFGe, respectivamente.

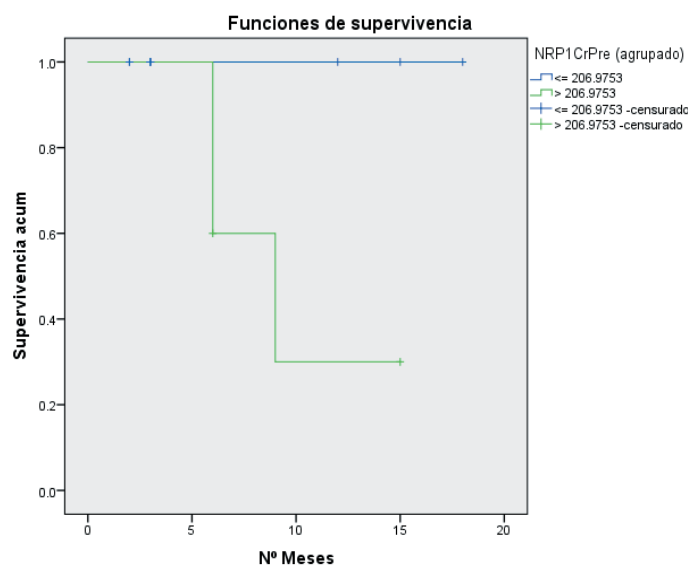


FIGURA 34: Curvas de supervivencia renal Kaplan–Meier en pacientes con niveles de uNRP-1 (ng/mg Cr) superiores e inferiores al cut-off de 206,97. Pacientes con niveles de uNRP-1 (ng/mg Cr) > 206,97 mostraron una progresión significativamente más rápida a pérdida de la función renal ($p = 0,092$, test long-rank)

7.4.3.1.1 Estudio comparativo del valor predictor de IRC de los biomarcadores.

Se calcularon la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir probabilidad de progresión a IRC para todos los biomarcadores del estudio. Los valores persistentes de uNRP-1(ng/mg Cr) >206,97 fueron los que mejor permitieron predecir mejor la rápida progresión a IRC (Figura 34) mostrando igual sensibilidad (100 % y 100%) y VPN (100% y 100%) y mayor especificidad (82 y 79%) y VPP (60% y 47%) para predecir progresión de la enfermedad que la tradicional TFGe, respectivamente (Tabla 52).

Biomarcador	AUC	Cut-off	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
eTFG	0,69	>26,54	100	79	47	100
sNGAL (ng/mL)	0,68	>444	100	78	47	100
Ratio FE TWEAK/FE proteína (%)	0,79	≤ 2.58	83	81	42	97
uAPRIL (ng/mg Cr)	0,71	≤ 8,84	86	60	29	96
Ratio FE MCP-1/FE proteína (%)	0,64	≤ 101,75	83	68	29	96
uNRP-1 (ng/mg Cr)	0,85	>206,97	100	82	60	100

AUC, área bajo la curva ROC; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; eTFG, tasa de filtración glomerular estimada; sNGAL (ng/mL), Lipocalina de los neutrófilos asociada a la gelatinasa sérica; 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; 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; uNRP-1 (ng/mg Cr), neuropilina-1 normalizada con los niveles de creatinina urinaria.

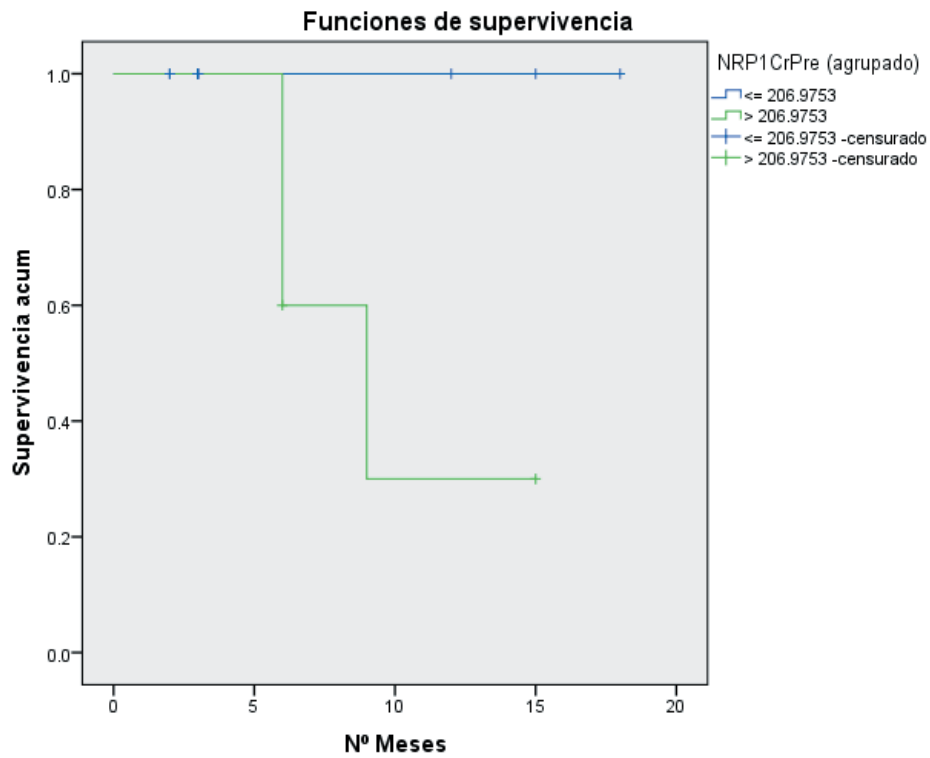


FIGURA 34: Curvas de supervivencia renal Kaplan–Meier en pacientes con niveles de uNRP-1 (ng/mg Cr) superiores e inferiores al nivel del cut-off de 206,97. Pacientes con niveles de uNRP-1 (ng/mg Cr) > 206,97 mostraron una progresión significativamente más rápida a pérdida de la función renal (P = 0,092, test long-rank)