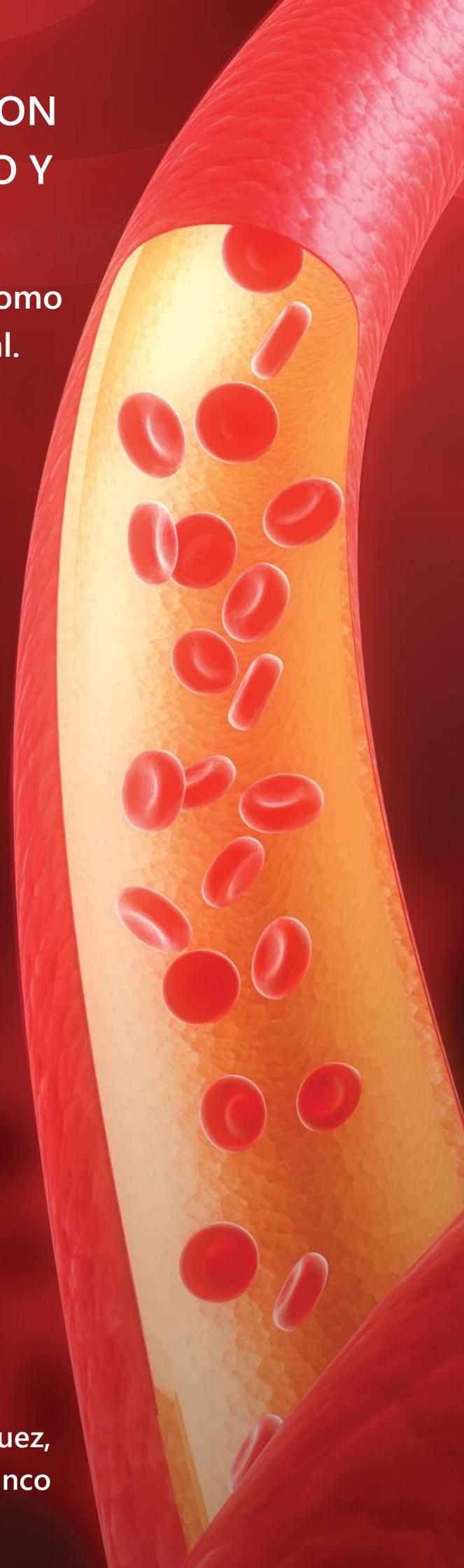


AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y NEFRITIS LÚPICA.

Análisis retrospectivo sobre su utilidad como
predictor de hallazgos en biopsia renal.



ALUMNO: Alan Altamirano

TUTORES: Mariana Lagrutta y Roberto Parodi.

COLABORADORES: Liliana Monje, Susana Marquez,
Marcelo Abdala, Ma. Soledad Constantini, Franco
Chiaraluce y Daniela Carbone.

INDICE DE CONTENIDOS



- 1. INTRODUCCIÓN** 2
- 2. OBJETIVOS** 6
- 3. MATERIALES Y MÉTODOS** 7
 - 3.1. DISEÑO** 7
 - 3.2. POBLACIÓN** 7
 - 3.3. RECOLECCIÓN DE DATOS** 7
 - 3.4. DEFINICIONES** 8
 - 3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO** 14
- 4. RESULTADOS** 15
 - 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO** 15
 - 4.2. ANÁLISIS INFERENCIAL** 18
 - 4.3. ANÁLISIS DE OTROS MARCADORES** 25
- 5. DISCUSIÓN** 27
- 6. CONCLUSIÓN** 31
- 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS** 32

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología autoinmune y patogenia insuficientemente conocida, que genera disfunción orgánica múltiple debido a la pérdida de tolerancia inmunológica y generación de autoanticuerpos, complejos inmunológicos y citoquinas inflamatorias. Su incidencia varía, de 20 a 60 por 100.000 habitantes/año, con predominio de mujeres, especialmente entre la segunda y cuarta década de vida¹. La sintomatología varía enormemente y el diagnóstico suele ser dificultoso, en algunos casos presentándose con síntomas aislados. En este sentido, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) desarrolló una serie de criterios clasificatorios en 1982², revisados en 1997³. En el año 2012 la Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICCS) elaboró nuevos criterios incorporando otras manifestaciones⁴. Finalmente, en 2019 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) junto a la liga europea contra el reumatismo (EULAR) desarrollaron los últimos criterios clasificatorios⁵.

El LES evoluciona con recaídas y remisiones periódicas, y varía desde presentaciones agudas a formas crónicas, resultando en una enfermedad prolongada en el tiempo, de curso repetitivo^{1,6}. En este sentido, también se desarrollaron diversos índices para calcular el grado de actividad y monitorizar respuesta a tratamiento, siendo uno de los más utilizados el Systemic Lupus Eritematosus Activity Index (SLEDAI-2K)⁷, el cual se basa en la sintomatología y algunos hallazgos de laboratorio, y

constituye una herramienta útil, pero con ciertas limitaciones, principalmente en relación con la interpretación individual de cada uno de los ítems. Esta falta de precisión es lo que vuelve necesario el desarrollo de nuevos índices para mejorar la exactitud⁸.

Dentro de la afección multiorgánica destaca el compromiso renal, caracterizado por glomerulonefritis, en algunos casos progresiva con evolución a la glomerulosclerosis, en particular en pacientes sin tratamiento inmunosupresor. La nefritis lúpica (NL) se caracteriza por fases de actividad que alternan con períodos de quiescencia, en general inducidos por el tratamiento inmunosupresor, con el cual se logran altos porcentajes de remisión. La remisión completa refleja en la mayoría de los casos buen pronóstico, mientras que la persistencia de signos inflamatorios o el desarrollo de recaídas se asocian con deterioro irreversible de la función renal⁹. La NL afecta a más de la mitad de los pacientes con LES, y su presencia aumenta la morbimortalidad de forma significativa, ya que más del 25% de pacientes desarrollan enfermedad renal crónica terminal dentro de los 10 años posteriores al diagnóstico¹⁰. Teniendo en cuenta la magnitud del problema, sería de particular ayuda encontrar un biomarcador accesible capaz de contribuir en la predicción del daño renal evidenciado histopatológicamente, así como en la respuesta al tratamiento. Según recomendaciones emitidas por el Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y la



Sociedad Española de Nefrología (SEN) en su último consenso¹¹, el diagnóstico de la NL se realiza exclusivamente mediante biopsia renal y se clasifica según las clases histológicas de la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS)¹², dado que los datos clínicos y analíticos no pueden predecir los hallazgos histológicos en un alto porcentaje de casos. Se recomienda la realización de biopsia renal en aquellos pacientes que presentan clínicamente proteinuria, hematuria, sedimento urinario activo o insuficiencia renal.

La ausencia de biomarcadores (BM) clínicos que posibiliten un diagnóstico temprano de la NL y que permitan predecir/estimar el grado de actividad a nivel renal, la respuesta y/o resistencia al tratamiento inmunosupresor, y consecuentemente la posibilidad de evolución a la enfermedad renal crónica terminal y/o muerte, representa un problema importante. El desarrollo de un BM que cumpla estas expectativas posibilitaría un diagnóstico más temprano y mínimamente invasivo, con institución temprana del tratamiento dirigido, y minimización de las complicaciones relacionadas al mismo, así como también la posibilidad de evaluación de respuesta y seguimiento en casos de remisión. La biopsia renal sigue constituyendo el gold standard diagnóstico, y se considera un procedimiento indispensable para establecer el grado de daño renal. Sin embargo, representa un procedimiento invasivo, con posibilidad de complicaciones graves, y su rol en cuanto a la predicción de respuesta al tratamiento, así como

también su repetición para el seguimiento evolutivo, es aún controversial^{13,14}.

Un BM se define como un evento biológico, bioquímico o molecular que puede ser analizado cualitativa o cuantitativamente por técnicas de laboratorio. Los niveles del BM se deben correlacionar con la patogenia o actividad de la enfermedad en diferentes órganos o sistemas. Un BM ideal para la NL debería contar con las siguientes características, a saber: 1) buena correlación con la actividad renal reflejada por el grado de proteinuria y el sedimento urinario; 2) sensibilidad al cambio que permita su utilización para el monitoreo seriado de la actividad renal y definición de respuesta terapéutica y remisión clínica; 3) capacidad de predecir períodos de actividad antes de que ocurran los cambios obvios en los parámetros clínicos, para considerar estrategias de prevención/tratamiento temprano; 4) especificidad para el diagnóstico temprano de NL dentro de los pacientes con LES; 5) fácil de analizar e interpretar, disponible en la mayoría de laboratorios, y a un costo razonable¹⁰.

Entre los marcadores serológicos de actividad en la NL destacan el anticuerpo anti-ADN nativo (anti-ADNn), y las fracciones C3 y C4 del complemento, los cuales demostraron correlación con actividad en renal en algunos estudios¹⁵. Sin embargo, varios estudios muestran que los datos disponibles al momento del diagnóstico de la NL, incluyendo la proteinuria y marcadores serológicos convencionales, no tienen capacidad para predecir adecuadamente el pronóstico renal a largo plazo¹⁶⁻²⁰. Más



recientemente, se ha reportado mayor frecuencia de anticuerpos anti-C1q en pacientes lúpicos con NL que en aquellos sin compromiso renal, así como capacidad predictiva de desarrollo de NL en estos últimos. Además, en algunos estudios en pacientes con NL establecida, pero no en todos, la presencia y los títulos de anti-C1q se asociaron con el grado de actividad renal^{21,22}. Sin embargo su determinación no se encuentra disponible para la práctica clínica en la mayoría de los centros. Así también, ninguno de los llamados “nuevos biomarcadores”, ha sido rigurosamente validado en estudios longitudinales a gran escala. Por lo tanto, parece improbable que exista un único biomarcador que por sí solo, pueda reemplazar a los parámetros clínico-analíticos convencionales para monitorizar el progreso de la enfermedad¹⁰. Sin embargo, la adición de algún biomarcador a los métodos tradicionales podría aumentar la sensibilidad y especificidad de estos.

Dentro de los nuevos BM, uno de los que está ganando terreno en los últimos años dentro de múltiples campos, entre ellos el de las enfermedades autoinmunes, es la amplitud de distribución eritrocitaria (del inglés Red Cell Blood Distribution Width - RDW). Este describe la variación porcentual del tamaño de los glóbulos rojos (siendo estadísticamente un coeficiente de variación), donde su fórmula es: [desviación estándar/volumen corpuscular medio] x 100. Dependiendo del laboratorio, su valor normal suele ir desde 11% a 15%. Por encima de este rango indica una población de GR

heterogénea (grandes y pequeños), lo que se denomina anisocitosis^{23,24}. En el año 2007 se generó un punto de inflexión de relevancia clínica que fue el redescubrimiento de este parámetro como potencial biomarcador de mortalidad cardiovascular, descrito en el trabajo de Felker *et al* en pacientes con insuficiencia cardíaca²⁵. Posteriormente han surgido muchos estudios que muestran que la medición del RDW también es un predictor de mortalidad por cualquier causa^{26,27}, y se asocia a inflamación, desnutrición, disfunción renal e infecciones²⁸⁻³⁰. Si bien la patogenia de esta asociación no está completamente elucidada, se ha establecido la asociación entre RDW con el estrés oxidativo y la inflamación, postulándose como mecanismo fisiopatológico subyacente^{31,32}. Las citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y el interferón gamma (IF- γ), inducen un daño directo de los glóbulos rojos a través de eritrofagocitosis o apoptosis, interfieren con la homeostasis del hierro mediante citoquinas o hepcidina (reactante de fase aguda), e inhiben la eritropoyesis a través de mielosupresión y down-regulation de la expresión de receptores de eritropoyetina. Esto podría explicar por qué la anisocitosis y, consecuentemente, el RDW elevado, asociados a los estados proinflamatorios, se asocian con mayor mortalidad^{28,33}. En este sentido, se ha observado relación directa entre el RDW y los marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva (PCR) y velocidad de eritrosedimentación (VES)³⁴. Siguiendo la misma línea, en estudios previos de nuestro grupo,



evidenciamos una fuerte asociación del RDW con mala evolución y muerte en una población de pacientes insuficientes renales crónicos en hemodiálisis hospitalizados por infecciones³⁵. En otro estudio observamos que en pacientes cursando postoperatorio de cirugías mayores en unidad de cuidados intensivos, la variación del RDW respecto a los valores basales (Δ RDW) predice la ocurrencia de complicaciones³⁶, y de eventos cardiológicos postquirúrgicos³⁷.

Las enfermedades autoinmunes usualmente desarrollan un estado de inflamación crónica, desencadenado por autoantígenos, y perpetuado por factores genéticos y ambientales. Por esto, los marcadores inflamatorios como la PCR y la VES pueden ser útiles como reflejo de la actividad en dichas enfermedades. Del mismo modo, el RDW, como marcador inflamatorio, podría ser útil para evaluar el grado de actividad. Algunos estudios han demostrado que el RDW se asocia directamente con la severidad de las colagenopatías³⁸, entre ellas artritis reumatoidea (AR)³⁹, LES⁴⁰, dermatomiositis, polimiositis⁴¹, espondiloartropatías seronegativas⁴², Sjögren⁴³, esclerodermia⁴⁴ y vasculitis^{45,46,47}. En nuestro grupo también observamos que en pacientes con artritis reumatoidea los valores de RDW se correlacionaron positivamente con la actividad de la enfermedad determinados por DAS 28 y con los niveles de PCR⁴⁸.

En cuanto al LES, algunos estudios demostraron que el RDW se

correlaciona positivamente con la VES, PCR y el grado de actividad evaluado por el score SLEDAI-2K, lo que sugiere que podría desempeñarse correctamente como marcador de actividad⁸. También existen estudios que indican que niveles elevados de RDW se asocian estadísticamente con el deterioro de la tasa de filtrado glomerular (VFG) de cualquier causa, incluso cuando se excluye la anemia. Esto está en probable relación a la inflamación crónica subyacente, que su vez se asocia con peor pronóstico³². Además, existe un único estudio en púrpura de Schönlein-Henoch con compromiso renal, donde se demostró la posible utilidad del RDW como predictor de la presencia de semilunas en biopsias renales, con sensibilidad y especificidad aceptables⁴⁹.

Por estas razones, es necesario realizar un estudio donde se analice la posible utilidad del RDW en pacientes con LES y NL, no sólo como marcador de actividad de enfermedad, sino como posible BM que permita predecir los hallazgos en la anatomía patológica renal, la respuesta al tratamiento y el pronóstico a largo plazo.



PRIMARIO

Evaluar la capacidad del valor de amplitud de distribución eritrocitaria (RDW) para predecir la severidad del compromiso glomerular en la biopsia renal de pacientes con nefritis lúpica de acuerdo con los grados establecidos por la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS)¹², y los índices de actividad y cronicidad de acuerdo al sistema de score de patología renal del National Institutes of Health (NIH)⁵⁰.

SECUNDARIOS

- Describir las características demográficas, clínicas y analíticas de pacientes con LES y NL.
- Analizar si existen diferencias entre los niveles basales de RDW en pacientes con LES y NL respecto a pacientes con LES sin NL con estado de baja actividad, y respecto a un grupo control de pacientes sanos.
- Analizar si existe asociación entre los niveles de RDW en pacientes con LES y NL y otros marcadores de actividad, como velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, valores de complemento y títulos de anti-ADN nativo y presencia de Anticuerpos Anti-C1q.
- Evaluar la relación entre los niveles de RDW en el momento de realización de la biopsia renal y estado de actividad del LES medido a través del score SLEDAI-2K, y clasificado según si presenta o no remisión de la enfermedad⁵², o baja actividad de la enfermedad⁵³.
- Analizar la variación de los niveles de RDW posterior a la realización del tratamiento inmunosupresor de inducción, y su valor predictivo como marcador de respuesta al tratamiento.
- Analizar la variación los niveles de RDW al momento del último seguimiento, y su valor predictivo como marcador de recaída y mortalidad.

DISEÑO

Se trata de un trabajo de tipo descriptivo y analítico, observacional, retrospectivo, realizado en el Hospital Provincial del Centenario, efector de tercer nivel de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.

POBLACIÓN

Se incluyeron pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico de acuerdo con los criterios establecidos por el American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism revisados en 2019⁵ y nefritis lúpica diagnosticada por biopsia renal de acuerdo a los criterios de la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS)¹² entre el 01/01/2011 y el 31/12/2020.

- Criterios de inclusión: pacientes con lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica diagnosticada por biopsia renal entre los intervalos establecidos con controles analíticos en nuestro centro.
- Criterios de exclusión: presencia de otra enfermedad inflamatoria del tejido conectivo concomitante, neoplasia oncohematológica, infecciones concomitantes al momento de la realización de la biopsia renal y datos incompletos en historias clínicas.

Se incluyeron dos grupos control:

- Pacientes con LES sin NL con estado de baja actividad: pacientes con estado de baja actividad de LES incluidos de forma consecutiva a partir de la base de datos del servicio de Reumatología del Hospital Provincial del Centenario.
- Grupo de controles sanos: donantes voluntarios de plaquetas desde el 01/01/2016 al 01/01/2020, incluidos de forma consecutiva a partir de la base de datos del servicio de Hemoterapia del Hospital Provincial del Centenario.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Los pacientes se incluyeron secuencialmente y los datos clínicos se obtuvieron de la base de datos de biopsias renales del Servicio de Nefrología, Hemodiálisis y Trasplante del Hospital Provincial del Centenario, y de la base de datos de epicrisis del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Posteriormente se realizó la revisión y análisis de las historias clínicas completas de los pacientes seleccionados.

Los datos de laboratorio se obtuvieron de los sistemas informatizados *Omega*TM e *Infinity*TM de análisis de laboratorios clínicos del Hospital Provincial del Centenario. En las muestras analizadas por el Laboratorio Central del Hospital Provincial del Centenario se informa RDW-SD expresando en fl (valores normales: 39.9-46.3) y RDW-CV expresado en porcentaje (valores normales: 11.9-



12.9). Se utilizó el valor de RDW-CV, dado que es el analizado en los estudios clínicos existentes.



Los datos de anatomía patológica de biopsias renales se obtuvieron a partir de la base de datos de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

DEFINICIONES

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO⁵:

Criterios de inclusión	
Anticuerpos antinucleares (ANA) a título igual o mayor a 1:80 o HEp-2, o test equivalente positivo. -En ausencia: no clasifica como LES. -En presencia: aplicar los criterios adicionales	
Criterios adicionales:	
No contar un criterio si existe una explicación más probable que LES. La presentación de un criterio al menos una vez, es suficiente. La clasificación de LES requiere por lo menos un criterio clínico y ≥ 10 puntos. No es necesario que los criterios se presenten simultáneamente. Dentro de cada dominio, sólo se cuenta el criterio ponderado más alto para el puntaje total	
Dominios clínicos	Puntaje
<i>Constitucional</i>	
Fiebre	2
<i>Hematológico</i>	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Anemia hemolítica	4
<i>Neuropsiquiátrico</i>	
Delirio	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
<i>Mucocutáneo</i>	
Alopecia sin cicatrices	2
Úlceras orales	2
Lupus cutáneo subagudo o discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
<i>Serosas</i>	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
<i>Musculoesquelético</i>	
Compromiso articular	6
<i>Renal</i>	
Proteinuria mayor a 0.5 g/24 horas	4
Biopsia renal con nefritis lúpica clase II o V	8
Biopsia renal con nefritis lúpica clase III o IV	10
Dominios inmunológicos	Puntaje
<i>Anticuerpos antifosfolipídicos</i>	
Anticuerpos anticardiolipinas o	2



anti-beta2-glicoproteína 1 o anticoagulante lúpico	
<i>Complemento</i>	
C3 O C4 disminuidos	3
C3 Y C4 disminuidos	4
<i>Anticuerpos específicos de LES</i>	
Anticuerpos anti-ADN nativo o Anticuerpos anti-Smith	6

CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA¹²:

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima: glomérulos normales con microscopia óptica, pero mínimos depósitos mesangiales en inmunofluorescencia.

Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial: hipercelularidad y expansión mesangial leve, en la microscopia óptica, con depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia; puede haber depósitos subepiteliales o subendoteliales en inmunofluorescencia o en microscopia electrónica.

Clase III. Nefritis lúpica focal: lesiones en <50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar o extracapilar, con depósitos subendoteliales, con o sin afectación del mesangio. Pueden existir lesiones activas (A) o crónicas (C), por lo que se subdividen en:

- A: lesiones activas (nefritis lúpica proliferativa focal)
- A/C: lesiones activas y crónicas (nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante).
- C: lesiones crónicas inactivas con cicatrices (nefritis lúpica esclerosante focal).

Clase IV. Nefritis lúpica difusa: lesiones en >_50% de los glomérulos, con depósitos difusos subendoteliales, con o sin alteraciones mesangiales. Pueden tener lesiones A o C. Además, las lesiones pueden ser segmentarias (S: cuando >_50% de los glomérulos afectados tienen menos de la mitad del ovillo con lesiones) o globales (G: cuando >_50% de los glomérulos afectados tienen más de la mitad del ovillo con lesiones). En esta clase se incluyen los depósitos «en asas de alambre». Se subdivide en:

- Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas (nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa).
- Clase IV-G (A): lesiones globales activas (nefritis lúpica proliferativa global difusa).
- Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa).
- Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas (nefritis lúpica esclerosante y proliferativa global difusa).
- Clase IV-S (C): lesiones segmentarias crónicas (nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa).



- Clase IV-G (C): lesiones globales crónicas (nefritis lúpica esclerosante global difusa).

Clase V. Nefritis lúpica membranosa: engrosamiento de la membrana basal glomerular con depósitos inmunes de forma global o segmentaria en la vertiente subepitelial de la membrana basal; se puede asociar con expansión mesangial. Puede aparecer en combinación con las clases III o IV. También puede tener un avanzado grado de esclerosis. Muy similar a las formas idiopáticas en las fases iniciales

Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada: con afectación de más del 90% de los glomérulos, sin actividad residual.

ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD

se calcularon de acuerdo al sistema de score de patología renal del National Institutes of Health (NIH)⁵⁰.

- Lesiones activas: Actividad: cada variable gradúa en forma semicuantitativa con un puntaje de 0 a 3: 0: ausente; 1: leve; 2: moderado; 3: severo. La necrosis fibrinoide y las semilunas tienen un factor x2, pudiendo alcanzar 6 puntos cada una de ellas. Máxima puntuación: 24.
 - Glomerulares:
 1. Hiperplasia endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y disminución de luces capilares.
 2. Cariorrexis y necrosis fibrinoide.
 3. Semilunas celulares.
 4. Trombos hialinos (agregados intraluminales inmunes) y «asas de alambre» (depósitos subendoteliales en microscopia óptica).
 5. Infiltración leucocitaria glomerular o rotura de la membrana basal glomerular.
 - Túbulo-intersticiales:
 1. Infiltración células mononucleares
- Lesiones crónicas: en cada variable se gradúan en forma semicuantitativa con un puntaje de 0 a 3: 0: ausente; 1: leve; 2: moderado; 3: severo. Máxima puntuación: 12
 - Glomerulares
 1. Esclerosis glomerular (segmentaria o global).
 2. Semilunas fibrosas
 - Túbulo-intersticiales
 1. Fibrosis intersticial.
 2. Atrofia tubular



Puntuación	Descriptor	Definición
8	Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8	Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8	Síndrome orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8	Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8	Alteraciones en pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8	Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8	ACV	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4	Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4	Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4	Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4	Proteinuria	> 0.5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4	Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2	Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2	Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2	Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2	Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2	Anti ADN nativo	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del

		laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1	Trombocitopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1	Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.

Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.

ESTADO DE BAJA ACTIVIDAD EN LES⁵¹

<ul style="list-style-type: none"> -SLEDAI-2K menor o igual a 4 sin actividad orgánica mayor^A. -Sin signos nuevos de actividad comparado con las visitas previas. -Physician's Global Assessment (PGA): menor o igual a 1.
<p>Mientras recibe:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Prednisona en dosis menor o igual a 7,5 mg por día. -Inmunosupresores con buena tolerancia y dosajes adecuados. -Agentes biológicos aprobados
<p>A: Actividad orgánica mayor: sistema nervioso central, cardiopulmonar, vasculitis, fiebre, y anemia no hemolítica o compromiso gastrointestinal activo.</p>

REMISIÓN EN LES (DORIS)⁵²

Remisión
<ul style="list-style-type: none"> -SLEDAI: 0, BILAG (2004) D/E, ECLAM: 0. -Laboratorios de rutina incluido, y suplementados con el PGA.
Remisión sin terapia
<ul style="list-style-type: none"> -Requiere que el paciente no reciba otro tratamiento para LES que los antimaláricos de mantenimiento.
Remisión con terapia
<ul style="list-style-type: none"> -Antimaláricos de mantenimiento estables. -Bajas dosis de corticosteroides (prednisona igual o menor a 5 mg por día). -Terapia inmunosupresora o con biológicos de mantenimiento.

INFECCIONES CONCOMITANTES

aquellos con infecciones confirmadas a través de aislamientos microbiológicos, o foco infeccioso considerado por criterios clínicos de acuerdo con lo relatado en la historia clínica por los médicos tratantes en el momento de realización de biopsia renal.



RESPUESTA AL TRATAMIENTO^{11,53}

Respuesta completa: filtrado glomerular >60 ml/min/1,73 m² (o descenso a valores iniciales o $\pm 15\%$ del valor basal en aquellos con filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²), proteinuria $<0,5$ g/24 h, sedimento inactivo, y albúmina sérica >3 g/dl.

Respuesta parcial:

- En pacientes con proteinuria basal $>3,5$ g/24 h, descenso de proteinuria $<3,5$ g/24 h.
- En pacientes con proteinuria basal $<3,5$ g/24 h, reducción de la proteinuria en $>50\%$ en comparación con la inicial.
- En ambas situaciones estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría de filtrado glomerular respecto a valores iniciales.

No respondedores: aquellos que no alcancen criterios de respuesta parcial ni respuesta completa

Se considerará sedimento urinario activo los casos con más de 5 glóbulos rojos por campo de mayor aumento (sin otra causa), con o sin la presencia de cilindros hemático o leucocitarios, en ausencia de infección. Se considerará sedimento inactivo si no presenta cilindros hemáticos o leucocitarios, y presenta menos de 5 glóbulos rojos por campo de mayor aumento.

RECAÍDA⁵⁴

Se considerará a aquellos pacientes que, habiendo alcanzado respuesta completa o parcial, presenten:

- Aumento de la proteinuria en 2 g/24 horas respecto de la previa.
- Sedimento urinario activo.
- Incremento en la creatinemia en $>30\%$ respecto de la previa.

PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO

Se considerará a aquellos pacientes que presenten seguimiento clínico menor o igual a 24 meses posteriores a la realización de la biopsia renal.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron utilizando el SPSS - PASW Statistics para Windows versión 25. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se analizaron con el test de normalidad de Shapiro-Wilk para determinar si corresponden a una distribución normal o no. Las variables que siguieron una distribución normal se expresaron como media \pm desvío estándar, mínimo y máximo, mientras que las variables que no siguieron una distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

La asociación entre las variables cuantitativas se estudió mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson o el Coeficiente de Spearman, según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente).

Las variables categóricas se compararon a través del Test de Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resulte aplicable. Las variables continuas se compararon por medio del Test-t Student's o a través de Test No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis según corresponda) según la distribución normal o anormal respectivamente.

El riesgo se estimó utilizando la medida de Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

La determinación de la sensibilidad y especificidad se realizó mediante el análisis de la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

El valor de significación estadística fue establecido para un valor de $p < 0,05$.



Se encontraron 49 pacientes con LES y NL en las bases de datos mencionadas, de los cuales 9 fueron descartados: 1 por antecedente de enfermedad autoinmune concomitante, 3 por realización de biopsia renal en otro efector con ausencia de datos de laboratorio y 5 por historias clínicas incompletas. El análisis se realizó sobre los 40 pacientes restantes.

En cuanto al primer grupo control, se incorporaron 23 pacientes con LES sin NL, con estado de baja actividad en LES⁵².

En cuanto al segundo grupo control, fueron incluidos datos de 107 pacientes sanos donantes de plaquetas.

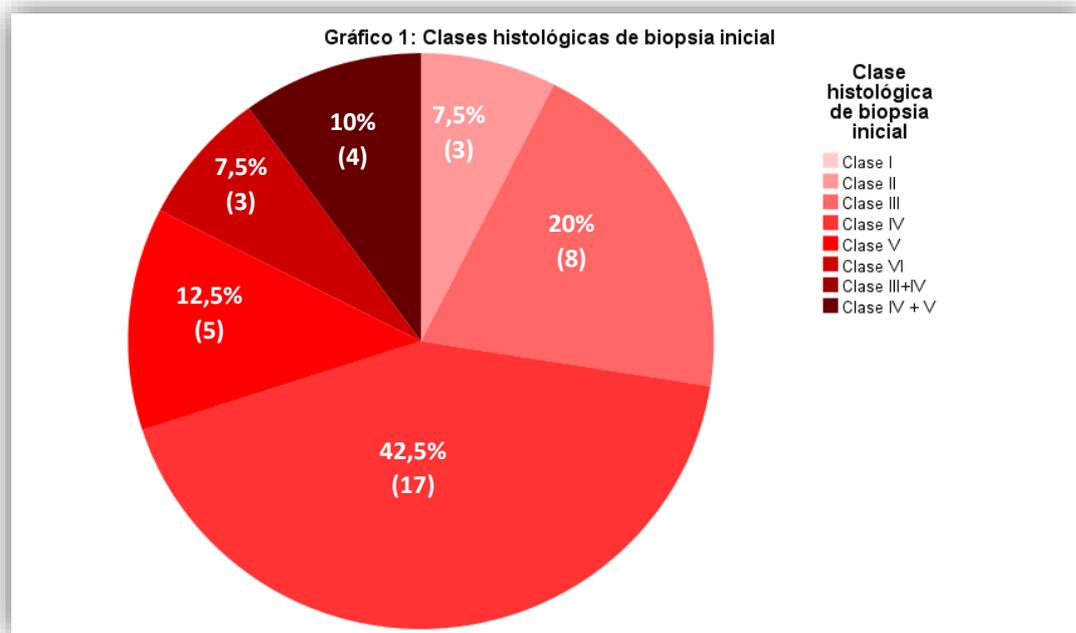
ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En el análisis general se obtuvo una mediana de edad de 33 años (RIC 27-42), con 114 mujeres (67,1%) y 56 hombres (32,9%). Los pacientes con LES y NL presentaron una mediana de edad de 32 años (RIC 26-41), con 31 mujeres (77,5%) y 9 hombres (22,5%). Los pacientes con LES sin NL en estado de baja actividad tuvieron una mediana de edad de 42 años (RIC 35-54), con 22 mujeres (95,7%) y 1 hombre (4,3%). Los pacientes sanos presentaron una mediana de edad de 31 años (RIC 27-40), con 61 mujeres (57%) y 46 hombres (43%).

La edad al diagnóstico de LES general presentó una mediana de 26 años (RIC 19-33), mientras que, por subgrupo, en el caso de pacientes con LES y NL fue de 22,5 años (RIC 17-29,7) y en el caso de pacientes con LES sin NL en estado de baja actividad fue de 30 años (RIC 25-37).

A los pacientes con LES y NL se les realizó diagnóstico de LES de acuerdo a los criterios establecidos por el American College of Rheumatology y la European League Against Rheumatism revisados en 2019⁵, con un puntaje promedio de 28 (DE 5). De ellos, 23 no presentaron otros antecedentes patológicos de jerarquía (57,5%). Dentro del grupo restante, 9 presentaron hipertensión arterial (22,5%), 2 hipotiroidismo (5%), 3 hipertensión arterial e hipotiroidismo (7,5%), y 3 preeclampsia (7,5%). En cuanto a los hábitos tóxicos, se registraron 2 pacientes con etilismo ocasional (5%), 1 tabaquista social (2,5%), 4 tabaquistas con consumo menor a 30 paquetes/año (10%), 1 tabaquista con consumo mayor a 30 paquetes/año (2,5%) y 2 ex tabaquistas (5%), mientras que 30 pacientes negaron consumo (75%).

Las biopsias renales iniciales presentaron una frecuencia de clases de: clase I: 0; clase II: 3 (7,5%); clase III: 8 (20%); clase IV 17 (42,5%); clase V: 5 (12,5%); clase VI: 3 (7,5%); y clase IV+V: 4 (10%) (Gráfico 1). La mediana de índice de actividad fue de 8 (RIC 4,25-12,75) y la mediana de índice de cronicidad fue de 2,5 (RIC 1-4).



El valor de RDW en los pacientes con LES y NL presentó una mediana de 14,45 (RIC 13,5-15,6), en los pacientes con LES y baja actividad fue de 12,6 (RIC 12,2-13,6) y en el grupo de controles sanos de 12,7 (RIC 12,4-13,1).

Dentro de los parámetros de actividad iniciales, el SLEDAI-2K presentó una mediana de 19 (RIC 14,75-25). En la tabla 1 se pueden observar la distribución de los marcadores clásicos de actividad en el laboratorio inicial, como la velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, fracciones C3 y C4 del complemento, y anti-ADNn.

Variable	VES (mm/h)	PCR (mg/l)	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)	Anti-ADNn (título)
Mediana	43	8,59	53	8	40
RIC	20,5-101	1,47-36,7	37-81	4,5-15	0-280

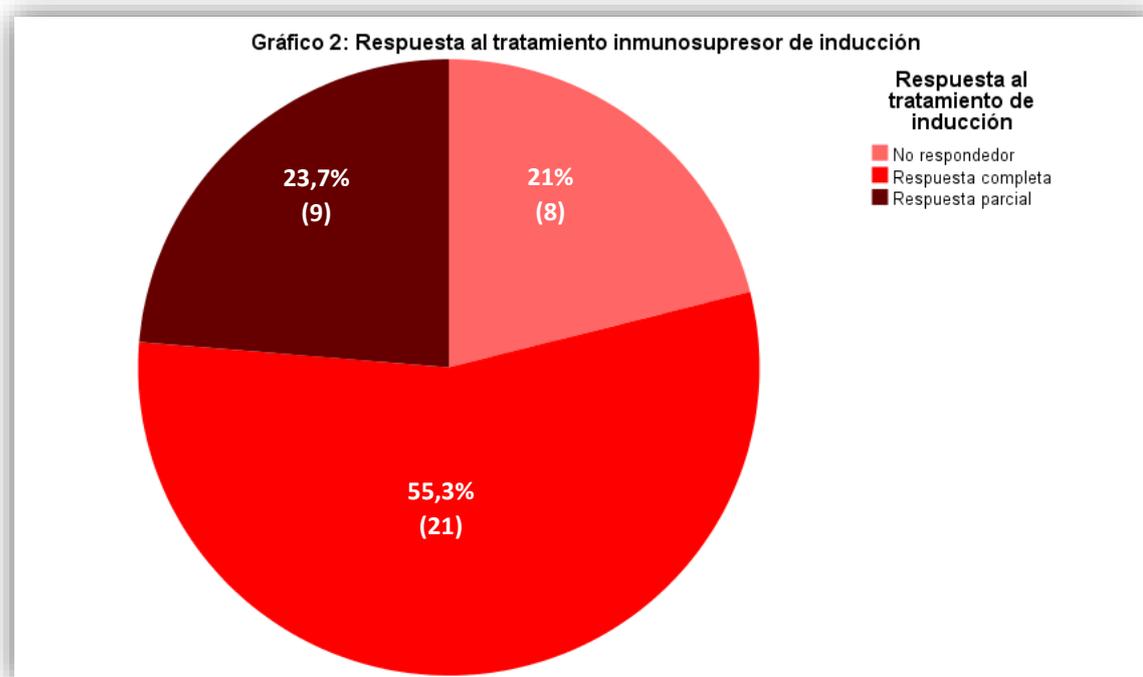
Tabla 1: distribución de valores iniciales de marcadores de actividad

Como parámetros de evolución, el SLEDAI-2K a los 12 meses presentó una mediana de 4 (RIC 0-13). En cuanto al estado de actividad del LES a los 12 meses, 16 pacientes persistieron activos (48,5%), 6 pacientes con estado de baja actividad (18,2%) y 11 pacientes presentaron remisión con terapia (33,3%).

En la evaluación del tratamiento de inducción con corticoides 36 pacientes realizaron pulso de metilprednisolona (90%) y 4 pacientes corticoterapia oral con prednisona (10%). Por el lado del tratamiento de inducción inmunosupresor 28 pacientes realizaron 6 dosis de ciclofosfamida (70%), 10 pacientes realizaron

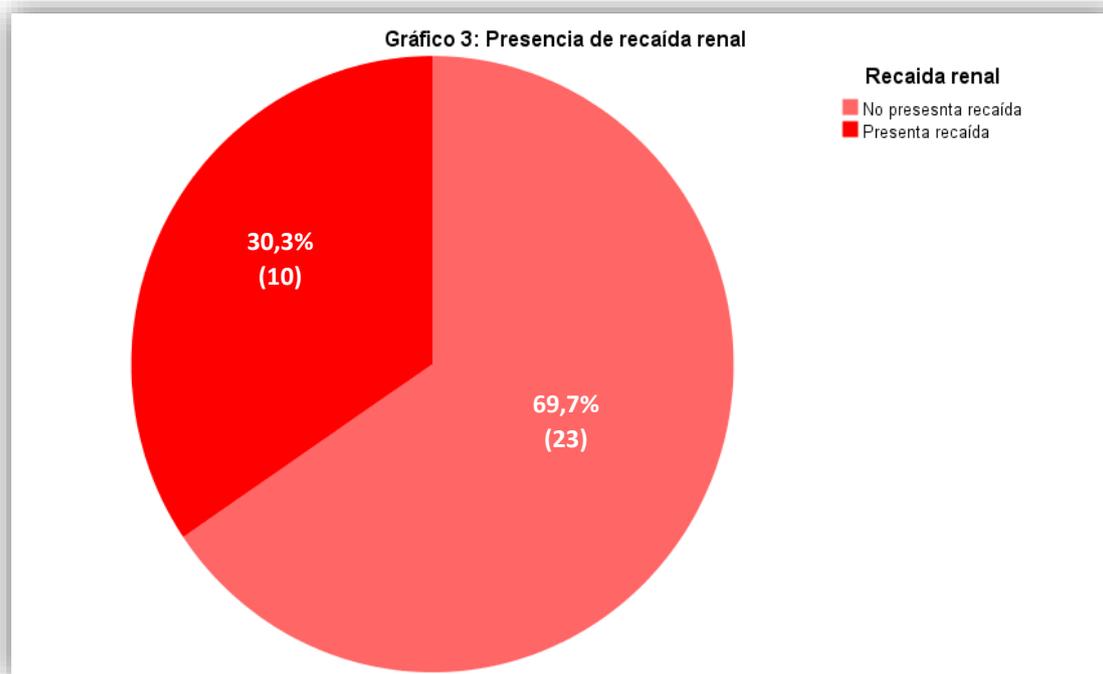
micofenolato (25%), 1 paciente realizó 3 dosis de ciclofosfamida continuando posteriormente con micofenolato (2,5%), y 1 paciente realizó belimumab.

La respuesta renal al tratamiento de inducción, evaluada en 38 pacientes posterior a la finalización del mismo fue la siguiente: 8 pacientes fueron no respondedores (21%), 9 pacientes presentaron respuesta parcial (23,7%) y 21 pacientes presentaron respuesta completa (55,3%) (Gráfico 2).



De los 33 pacientes que fueron seguidos posteriormente, 10 presentaron recaída (30,3%) (Gráfico 3). Durante la evolución de la NL 9 pacientes requirieron hemodiálisis (23,12%), 3 de forma transitoria y 6 de forma sustitutiva.

En 7 pacientes no se obtuvo seguimiento posterior a la realización de biopsia renal. En 28 pacientes se obtuvieron datos de laboratorio a los 3 meses, en 31 pacientes a los 6 meses, en 33 pacientes a los 12 meses y en 23 pacientes a los 24 meses. Diecisiete pacientes presentaron pérdida de seguimiento. Dentro de aquellos que completaron seguimiento, se registraron 3 fallecidos (9,09%). En cuanto a las causas de fallecimiento una fue por complicaciones infecciosas, una por actividad lúpica extrarrenal y una de causa desconocida. La mediana de seguimiento fue de 49 meses (RIC 44-76).

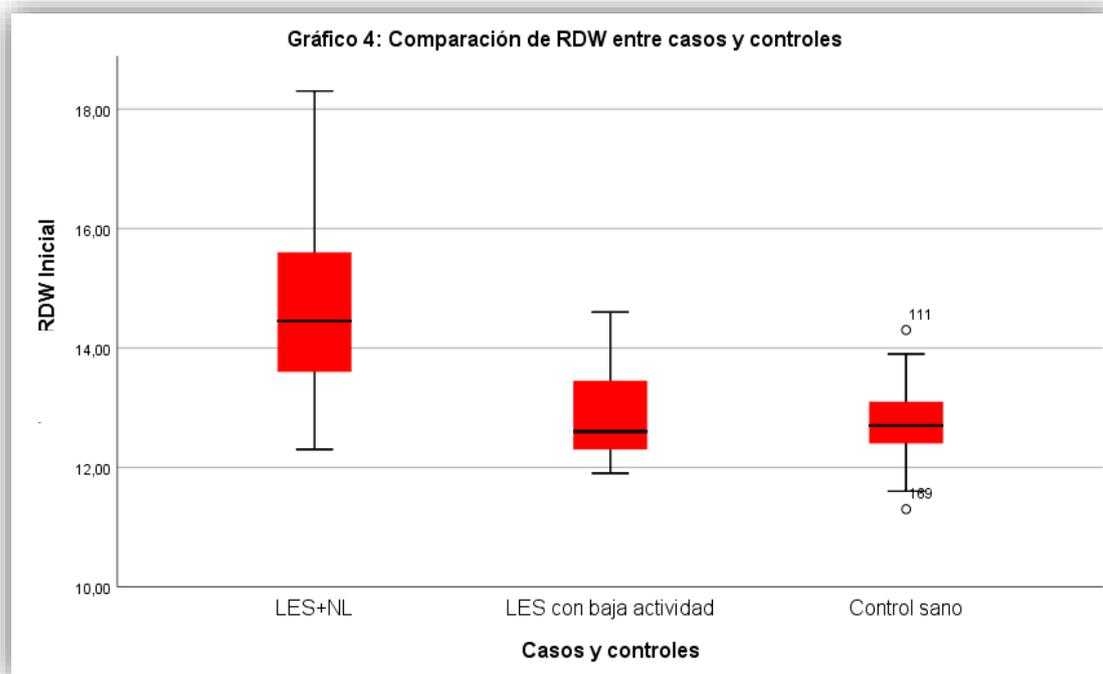


ANÁLISIS INFERENCIAL

RDW EN PACIENTES CON LES Y NL Y GRUPOS CONTROL

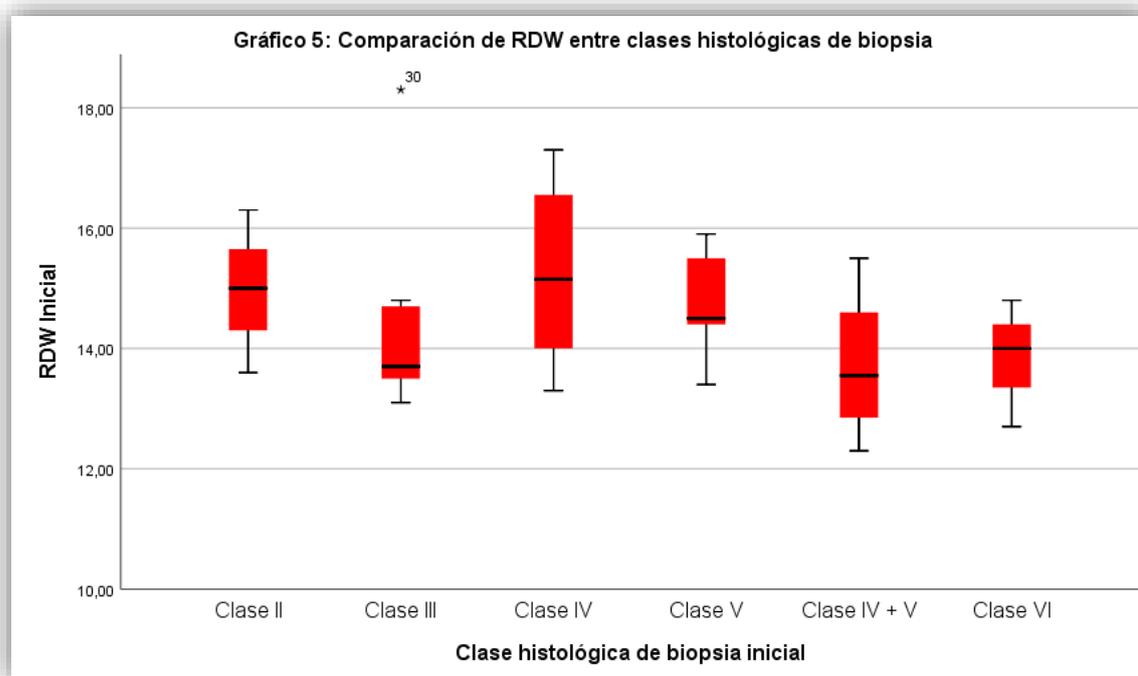
Encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de RDW de los pacientes con LES y NL (mediana 14,45 RIC 13,6-15,65), con respecto a los controles con LES sin NL en estado de baja actividad (mediana 12,6 RIC 12,2-13,6) y los controles sanos (mediana 12,7 RIC 12,4-13,1) ($p < 0,001$) (Gráfico 4). Esta diferencia persistió tras agrupar los controles lúpicos y los pacientes sanos ($p < 0,001$).

Además, se analizó el tiempo de evolución de enfermedad, edad y sexo de los casos y controles, objetivándose diferencias estadísticamente significativas en las últimas dos variables. Se realizó regresión logística binaria ajustando el valor de RDW por edad y sexo, manteniéndose la diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p < 0,001$).



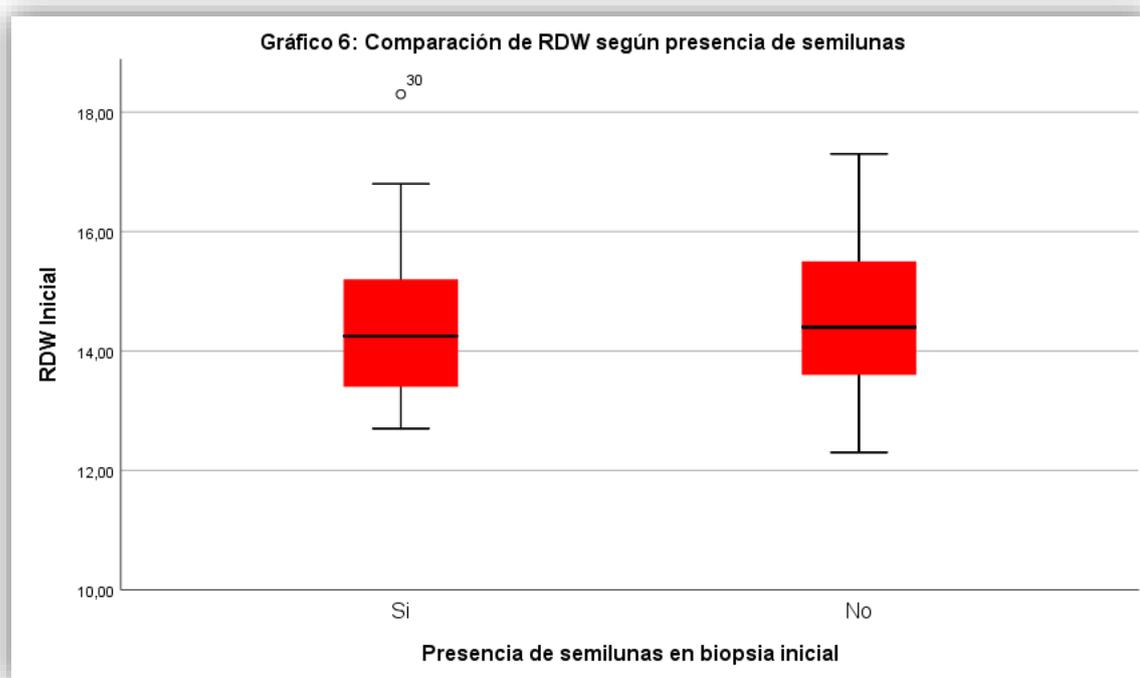
RDW COMO PREDICTOR DE HALLAZGOS EN BIOPSIA RENAL

Se realizó la comparación entre el valor de RDW inicial y las clases de biopsias renales, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,27$) (Gráfico 5).



Tampoco se encontró correlación estadísticamente significativa entre los niveles de RDW inicial y el índice de actividad de la biopsia renal inicial ($p=0,94$), ni con el índice de cronicidad de la biopsia renal inicial ($p=0,43$).

Por último, se analizó la relación entre el valor de RDW y la presencia de los principales marcadores de actividad en la biopsia renal: semilunas y necrosis fibrinoide/cariorexis. No se obtuvo asociación estadísticamente significativa ni con la presencia de semilunas ($p=0,63$) (Gráfico 6), ni con la presencia de necrosis fibrinoide/cariorexis ($p=0,54$).



RDW Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS

Se realizó test de correlación de Spearman entre los valores de RDW inicial y los valores del hemograma inicial, obteniéndose asociación estadísticamente significativa con los valores de hemoglobina ($p=0,039$, coeficiente de correlación $-0,33$) y hematocrito ($p=0,042$, coeficiente de correlación $-0,33$).

Posteriormente, se realizó correlación entre los valores de RDW inicial y los marcadores clásicos de actividad del LES, como velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, fracciones C3 y C4 del complemento, y valores de anti-ADN. Se obtuvo asociación estadísticamente significativa con los valores de C3 ($p=0,045$, coeficiente de correlación $-0,33$) y C4 ($p=0,038$, coeficiente de correlación $-0,34$).

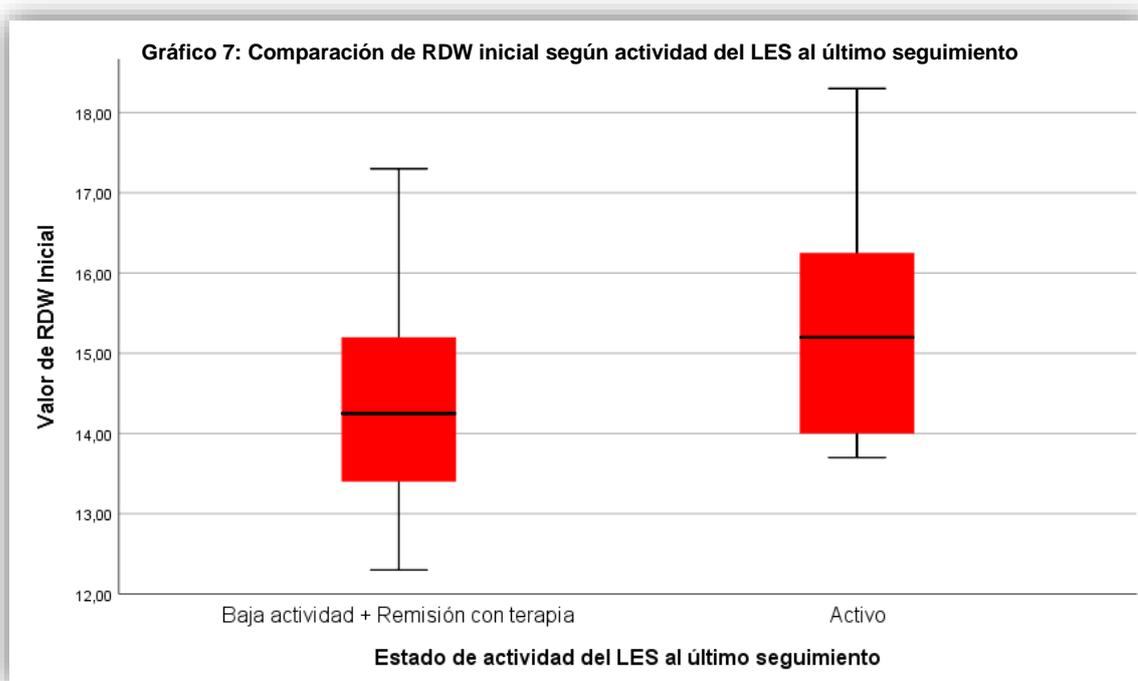
No se obtuvo relación estadísticamente significativa entre los valores de RDW inicial con los valores de uremia, creatininemia, albuminemia, clearance de creatinina, proteinuria de 24 horas, índice proteinuria/creatininuria y actividad del sedimento inicial. Tampoco se obtuvo relación entre valores de RDW y la positividad de AntiC1q.

RDW COMO PREDICTOR DE ACTIVIDAD LÚPICA

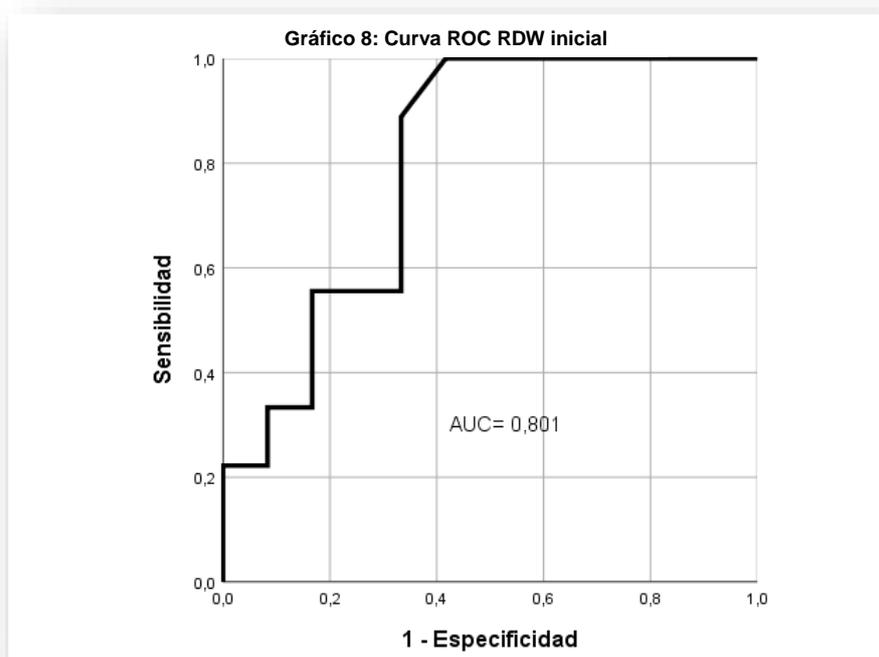
Se realizó test de correlación de Spearman entre los valores de RDW inicial y el valor de SLEDAI-2K inicial, no obteniéndose asociación estadísticamente significativa ($p=0,12$). También se evaluó la asociación entre los valores iniciales de RDW con valores de SLEDAI-2K mayores a 12 (severos), no obteniéndose asociación estadísticamente significativa ($p=0,23$).

Posteriormente, se realizó un test de correlación de Spearman entre la diferencia entre el valor de RDW inicial y a los 12 meses (Δ RDW 12 meses), y la diferencia entre el valor de SLEDAI-2K inicial y a los 12 meses (Δ SLEDAI-2K 12 meses), con asociación estadísticamente significativa ($p=0,002$ coeficiente de correlación 0,54).

Además, se analizó la relación entre el RDW inicial y la actividad/remisión al último seguimiento (mediana de seguimiento 49 meses, RIC 44-76), agrupando los pacientes con baja actividad y remisión con terapia, con asociación estadísticamente significativa ($p=0,021$) (Gráfico 7).



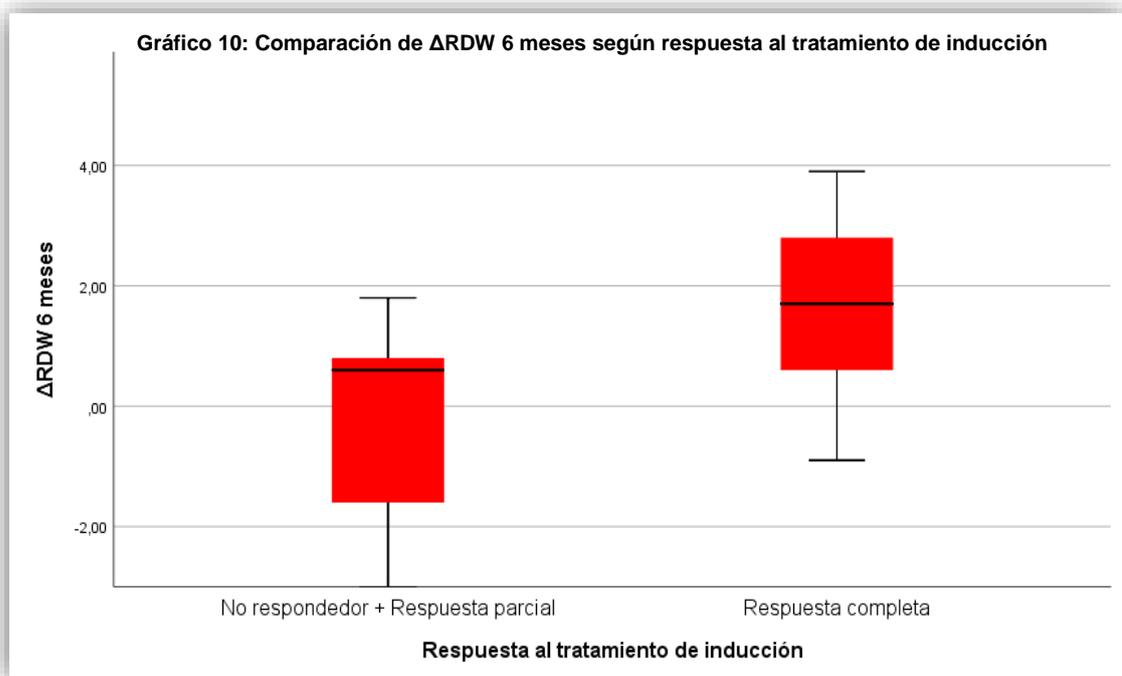
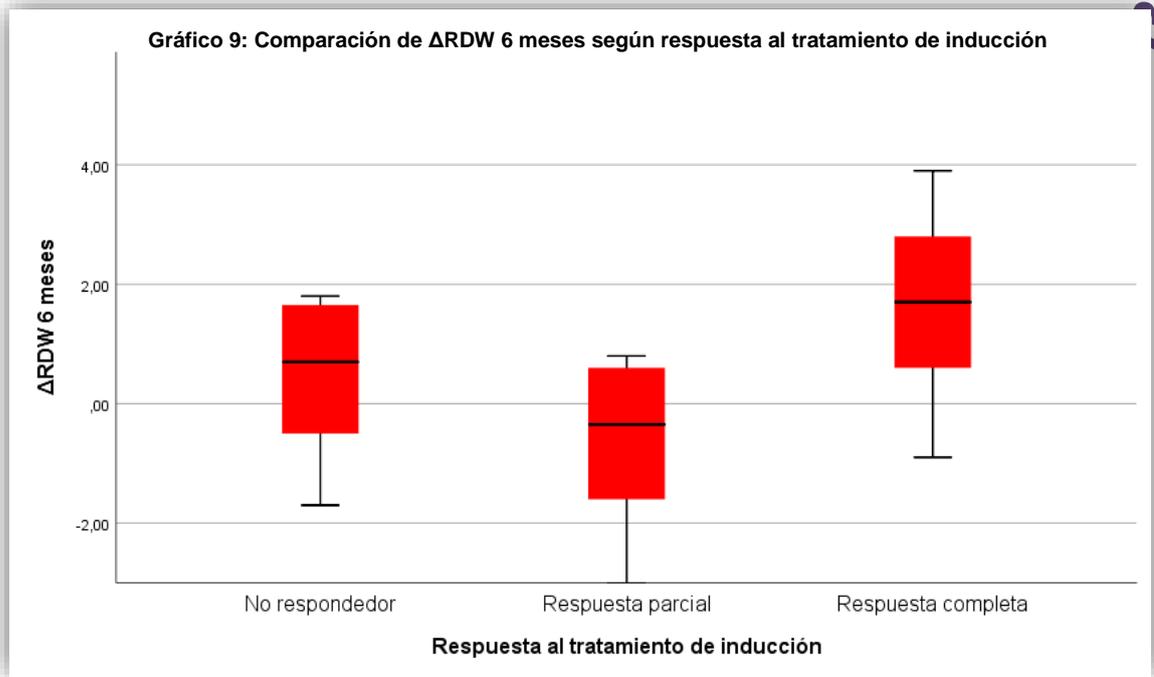
Posteriormente se realizó una curva ROC para evaluar la capacidad predictiva del valor de RDW inicial para actividad de la enfermedad al último seguimiento (Gráfico 8). Obtuvimos un área bajo la curva de 0,801 (IC95% 0,610-0,992) ($p=0,021$). En base a dicha curva elegimos un valor de corte de 13,85 con una sensibilidad del 88% y especificidad del 67% para predecir actividad de la enfermedad al último seguimiento. Este valor de RDW demostró un Odds ratio de 16 (IC95% 1,45-176,4) como predictor de actividad al último seguimiento, con valor predictivo negativo del 89% y valor predictivo positivo del 67%.



RDW COMO PREDICTOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se evaluó la asociación entre valores de RDW a los 3 meses, 6 meses y 12 meses respecto a la respuesta al tratamiento inmunosupresor de inducción, no obteniéndose asociación estadísticamente significativa.

Posteriormente, se analizaron las diferencias entre los niveles de RDW inicial con los niveles de RDW a los 3 meses (Δ RDW 3 meses), 6 meses (Δ RDW 6 meses) y 12 meses (Δ RDW 12 meses), y se relacionó con la respuesta al tratamiento. En cuanto al Δ RDW 3 meses, no se observó diferencia estadísticamente significativa, presentando valores similares en todos los grupos. En cuanto al Δ RDW 6 meses, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del grupo con respuesta completa (mediana 1,7 RIC 0,45-2,85), con respecto al grupo con respuesta parcial (mediana -0,35 RIC -2,1-0,65) y no respondedores (mediana 0,7 RIC -1,6-1,8) ($p=0,003$). Dicha diferencia se mantuvo en el Δ RDW 12 meses ($p=0,014$) (Gráfico 9). También se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de Δ RDW 6 meses de los pacientes con respuesta completa (mediana 1,7 RIC 0,45-2,85), con respecto a la agrupación de pacientes con respuesta parcial y no respondedores (mediana -0,6 RIC -1,6-1,15) ($p=0,025$) (Gráfico 10).



RDW COMO PREDICTOR DE RECAÍDA

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la ocurrencia de recaída con el valor de RDW inicial ($p=0,14$), con el valor de RDW a los 12 meses ($p=0,63$), ni con el Δ RDW 3 meses ($p=0,76$).

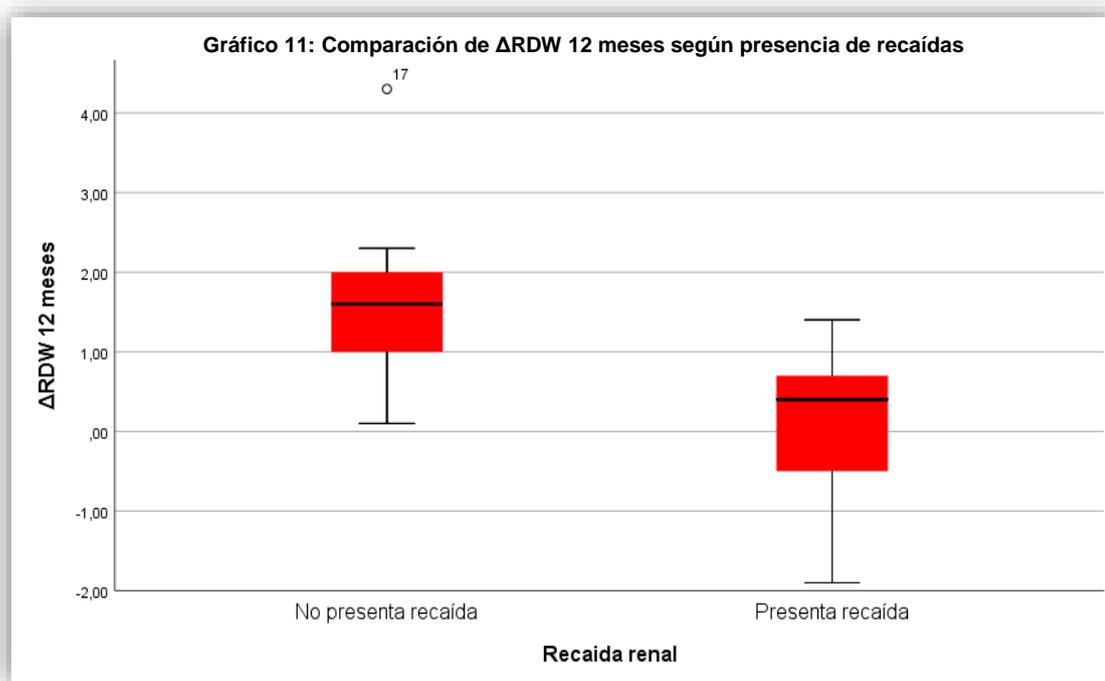
En cuanto al Δ RDW 6 meses, si bien no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa, se observa una tendencia de valores menores en pacientes



que presentaron recaída (mediana 0,65 RIC -0,27-2) con respecto a los que no la presentaron (mediana 1,2 RIC 0,45-2,65) ($p=0,062$).

Observamos diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de Δ RDW 12 meses de los pacientes que no presentaron recaída (mediana 1,6 RIC 0,8-2,02) con respecto a los que la presentaron durante el seguimiento (mediana 0,4 RIC -0,7-1,05) ($p=0,028$) (Gráfico 11).

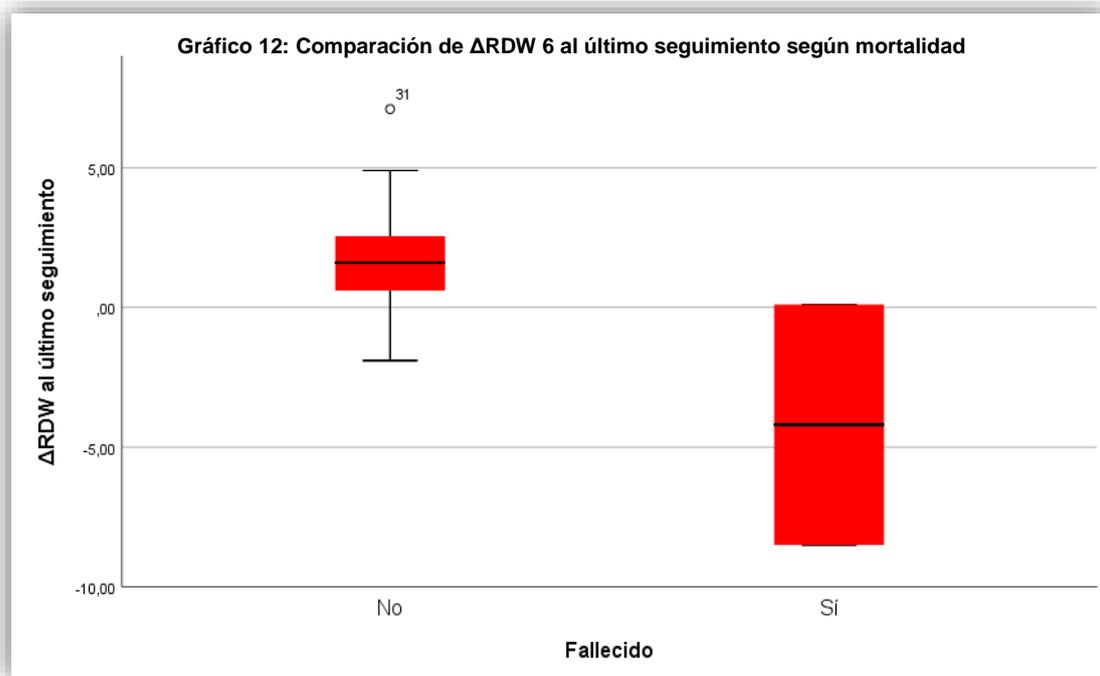
No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el requerimiento de hemodiálisis y el valor de RDW inicial ($p=0,93$), Δ RDW 3 meses ($p=0,76$), Δ RDW 6 meses ($p=0,94$) o Δ RDW 12 meses ($p=0,18$).



RDW COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD

Se evaluó la relación entre el valor de RDW inicial y la mortalidad de cualquier causa, no obteniéndose asociación estadísticamente significativa ($p=0,78$). Tampoco se obtuvo relación estadísticamente significativa utilizando valores de RDW a los 12 meses ($p=0,80$), el Δ RDW 6 meses ($p=0,059$) ni el Δ RDW 12 meses ($p=0,18$).

Observamos diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de Δ RDW al último seguimiento (mediana de seguimiento 49 meses, RIC 44-76) de pacientes fallecidos (mediana -4,2) con respecto a no fallecidos (mediana 1,6 RIC 0,5-3) ($p=0,038$) (Gráfico 12).



ANÁLISIS DE OTROS MARCADORES

ANTI-C1Q

No se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos AntiC1q y el índice de actividad de la biopsia inicial ($p=0,24$), la respuesta al tratamiento inmunosupresor de inducción ($p=0,18$), ni la mortalidad ($p=0,57$).

HISTOLOGÍA DE BIOPSIA RENAL

Se evaluó la relación entre el valor del índice de actividad de la biopsia renal y la respuesta al tratamiento, no obteniéndose asociación estadísticamente significativa ($p=0,94$). Tampoco se obtuvo relación estadísticamente significativa con la mortalidad ($p=0,61$).

En cuanto al índice de cronicidad, no se obtuvo asociación estadísticamente significativa ni con la respuesta al tratamiento ($p=0,86$), ni con la mortalidad ($p=0,86$).

Tampoco se obtuvo relación estadísticamente significativa entre la presencia de semilunas en la biopsia inicial y la respuesta al tratamiento ($p=0,84$), ni la mortalidad ($p=0,61$). Se observaron hallazgos similares en relación a la presencia de cariorexis/necrosis fibrinoide versus respuesta al tratamiento ($p=0,38$) y mortalidad ($p=0,56$).

Por último, no se encontraron diferencias en la mortalidad en los pacientes con necesidad de rebiopsia ($p=0,68$).

MARCADORES CLÁSICOS DE ACTIVIDAD

Se evaluó la asociación entre la diferencia entre el valor velocidad de eritrosedimentación inicial y a los 3 meses (Δ VES 3 meses), 6 meses (Δ VES 6 meses) y 12 meses (Δ VES 12 meses) con la respuesta al tratamiento inmunosupresor de inducción, no siendo estadísticamente significativa ($p=0,13$, $p=0,18$ y $p=0,8$, respectivamente). También se evaluó su asociación con mortalidad, no obteniéndose asociación estadísticamente significativa con Δ VES 3 meses ($p=1$), Δ VES 6 meses ($p=0,21$), y Δ VES 12 meses ($p=0,078$).

También se evaluó la asociación entre el valor inicial de proteína C reactiva y a los 3 meses (Δ PCR 3 meses), 6 meses (Δ PCR 6 meses) y 12 meses (Δ PCR 12 meses) con respuesta al tratamiento de inducción, no obteniéndose valores estadísticamente significativos ($p=0,56$, $p=0,53$ y $p=0,58$, respectivamente). Tampoco se evidenció asociación con mortalidad ($p=1$, $p=0,36$ y $p=1$, respectivamente).

En cuanto a los valores de complemento, no se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre la diferencia de C3 inicial y a los 3 meses (Δ C3 3 meses), 6 meses (Δ C3 6 meses) y 12 meses (Δ C3 12 meses), con la respuesta al tratamiento inmunosupresor de inducción ($p=0,059$, $p=0,21$ y $p=0,301$, respectivamente), ni con la mortalidad ($p=0,4$, $p=0,57$ y $p=0,46$, respectivamente). Sin embargo, en el análisis de la diferencia de C4 inicial y a los 3 meses (Δ C4 3 meses), 6 meses (Δ C4 6 meses) y 12 meses (Δ C4 12 meses), se obtuvo asociación estadísticamente con la respuesta al tratamiento inmunosupresor ($p=0,002$, $p=0,03$ y $p=0,02$, respectivamente) pero no con la mortalidad ($p=0,17$, $p=0,85$ y $0,46$, respectivamente).

Por último, no se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre los valores de antiADN a los 3 meses, 6 meses y 12 meses, con la respuesta al tratamiento inmunosupresor ($p=0,52$, $p=0,28$ y $p=0,11$, respectivamente). Tampoco se evidenció asociación estadísticamente significativa entre la diferencia de valores de anti-ADNn inicial y a los 3 meses (Δ anti-ADNn 3 meses), 6 meses (Δ anti-ADNn 6 meses) y 12 meses (Δ anti-ADNn 6 meses), con la respuesta al tratamiento ($p=0,4$, $p=0,86$ y $p=0,20$, respectivamente), ni con la mortalidad ($p=0,22$, $p=0,15$ y $p=0,15$, respectivamente).

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el valor inicial de SLEDAI-2K, fracciones C3 y C4 del complemento, ni título de anti-ADNn, con la actividad/remisión de la enfermedad al último seguimiento.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en respuesta ($p=0,07$) ni en mortalidad ($p=0,6$) entre los diferentes tratamientos inmunosupresores de inducción utilizados.



Debido a la frecuencia de la NL como complicación de pacientes con LES, y su importancia como causa de morbimortalidad, se vuelve en cierto punto imperioso el desarrollo de un BM que permita predecir la severidad del compromiso histológico y, consecuentemente, el desarrollo de eventos adversos a largo plazo. Ahora bien, un tópico de interés primario es conocer si el compromiso histológico en la biopsia renal determina la evolución de la enfermedad en el tiempo, principalmente en lo referido a la respuesta al tratamiento, el requerimiento de hemodiálisis e incluso la mortalidad. Si bien hay acuerdo bibliográfico en que la clase IV es el hallazgo histológico más frecuente⁵⁵⁻⁵⁷, lo que es coincidente con nuestros hallazgos, observándose en el 42,5% de las biopsias renales analizadas, hay evidencia discordante sobre su determinación de la evolución de la enfermedad. Algunos autores sugieren que la clase IV tiene peor pronóstico general⁵⁸, con mayor tasa de recaída y requerimiento de hemodiálisis⁵⁹, mientras que otros sostienen que ningún parámetro histológico de la biopsia renal es capaz de predecir el desenlace renal⁶⁰ ni la mortalidad⁶¹. En acuerdo con esto último, en nuestro análisis no hemos encontrado relación entre la clase de biopsia, el índice de actividad/cronicidad, ni la presencia de marcadores de actividad como semilunas o necrosis fibrinoide/cariorexis, con la respuesta al tratamiento, la presencia de recaída renal, el requerimiento de hemodiálisis sustitutiva, ni la mortalidad. Consecuentemente creemos que, a pesar de no haber encontrado relación entre el valor de RDW con los

diferentes hallazgos en la biopsia renal, la incapacidad de la histología para determinar la evolución de la enfermedad, nos obliga a dar un paso más y analizar la utilidad de este BM como predictor de eventos a largo plazo en la NL.

Hemos encontrado que los pacientes con LES y NL tienen valores de RDW significativamente más elevados que un grupo de controles sanos, en concordancia con los estudios previos⁸. Sin embargo, también observamos algunas discrepancias con respecto a ellos.

En primer lugar, es lógico plantear que, si el valor de RDW es un marcador de actividad del LES^{40,62,63} que refleja la inflamación subyacente, su elevación no sea una característica intrínseca de la enfermedad como se ha afirmado en estudios anteriores⁸, sino más bien una consecuencia de la actividad de la misma. En este sentido hemos hallado que aquellos pacientes con LES sin NL y en estado de baja actividad, tienen valores de RDW similares a la población sana.

En segundo lugar, en nuestro caso no hemos encontrado correlación entre el valor basal de RDW con los valores de VES y PCR como algunos trabajos previos^{8,64}. Esto podría deberse a la relativa incapacidad de estos marcadores inflamatorios para reflejar el estado real de actividad de la enfermedad, determinado por numerosas vías de activación tanto de la inmunidad innata como adquirida, así como la alteración de la función renal y la diseritropoyesis. Existe evidencia que afirma esta hipótesis, donde se demuestra



mejor perfil de sensibilidad y especificidad del RDW para medir estado de actividad de las enfermedades autoinmunes^{65,66}. Además es posible que esto se deba en parte al bajo número de pacientes de nuestro estudio.

Por otra parte, hemos confirmado la correlación estadísticamente significativa con otros marcadores de actividad como las fracciones C3 y C4 del complemento, encontradas en trabajos previos, como reflejo de la principal vía inmunológica de activación lúpica y daño tisular. Por último, no hemos encontrado correlación entre el valor inicial de RDW con el valor inicial de SLEDAI-2K como score indicador de actividad a diferencia de estudios anteriores^{8,40,62,63,67}, lo que puede deberse a varios factores, a saber: en todos los estudios citados se han excluido pacientes con anemia y enfermedad renal, dos comorbilidades que pueden afectar significativamente el valor de RDW³⁴ y que representan la totalidad de los pacientes de nuestro estudio; la diferencia de interpretación y cálculo del SLEDAI-2K interobservador; la dificultad de cuantificación de varios ítems del score mediante el análisis retrospectivo de lo hallado en las historias clínicas; y el número bajo de pacientes de nuestro estudio. Sin embargo, es interesante destacar que, a pesar de todas las dificultades y discrepancias descritas, incluso en los pacientes con LES y NL donde la insuficiencia renal y anemia son situaciones comunes, la variación del RDW en el tiempo demuestra su intrínseca relación con el estado de actividad de la enfermedad medida por el SLEDAI-2K, como

lo demuestra la asociación hallada entre el Δ RDW 12 meses y el Δ SLEDAI-2K 12 meses. Esto refleja que, aunque el valor inicial del RDW se encuentre influenciado por numerosos factores, su aumento o disminución en el tiempo (en este caso 12 meses) está principalmente determinado por los mismos fenómenos que provocan la actividad del LES. En síntesis, el RDW no debe ser visto como una fotografía, sino como una película, y como hemos vislumbrado en nuestros resultados, en el LES es más útil el análisis de su variación en el tiempo (Δ RDW) que su valor absoluto.

Como hemos dicho anteriormente, la evolución a largo plazo de los pacientes con LES y NL, en cuanto a requerimiento de hemodiálisis, presencia de recaídas y mortalidad, parece ser independiente de los hallazgos histológicos. En este sentido, se ha demostrado que el principal determinante del desenlace renal a largo plazo es la respuesta temprana al tratamiento⁹. Sin embargo, no se ha obtenido a la fecha ningún BM disponible en la práctica que permita predecir, lo más tempranamente posible, la respuesta al tratamiento inmunosupresor de inducción. En este sentido, e independientemente del valor basal de RDW, hemos encontrado que su variación a lo largo del tiempo, ya sea a los 6 meses como a los 12 meses, son fuertes y tempranos predictores de la respuesta renal al tratamiento inmunosupresor de inducción, permitiendo diferenciar a respondedores totales de los respondedores parciales y no respondedores. A su vez, y enfatizando la importancia de dicho



hallazgo, no hemos encontrado asociación entre la respuesta al tratamiento con la variación de ninguno de los BM clásicos de actividad, como VES, PCR, C3, C4 y anti-ADNn.

Según evidencia previa, el segundo factor determinante del pronóstico a largo plazo de los pacientes con LES y NL es la presencia de recaídas, las cuales se han asociado con deterioro irreversible de la función renal⁹. En un trabajo recientemente publicado⁶⁸ se demostró por primera vez que aquellos pacientes que presentaban un aumento del 0,5% del valor de RDW respecto al basal tenían 14 veces más riesgo de experimentar recaídas. En nuestro caso hemos demostrado hallazgos similares, dado que la variación del RDW a los 12 meses, permitió diferenciar con significancia estadística a los pacientes que presentaron recaídas en la evolución. Sin embargo, y al igual que en el estudio mencionado, no se ha podido demostrar la utilidad del RDW como predictor de insuficiencia renal terminal y requerimiento de hemodiálisis.

Es interesante destacar que el RDW se ha considerado un factor predictor de mortalidad en enfermedad cardiovascular²⁵, sepsis²⁹, enfermedad renal crónica en hemodiálisis³⁵, e incluso mortalidad por cualquier causa^{26,27}. Sin embargo, su capacidad de predecir desenlaces fatales en LES y/o NL no había sido demostrada hasta la fecha. En nuestro caso hemos observado que la variación entre el valor basal de RDW y su valor en el último seguimiento (mediana de seguimiento 49 meses, RIC 44-76), es un predictor de

mortalidad por cualquier causa en pacientes con LES y NL.

Por último, uno de los escenarios más prometedores del RDW en enfermedades autoinmunes, es su capacidad para diferenciar en etapas tempranas de la enfermedad, aquellos pacientes con mayor probabilidad de persistencia de actividad y refractariedad a largo plazo. En este escenario, el primer trabajo publicado en enfermedades autoinmunes sistémicas fue en granulomatosis con poliangiítis⁴⁵. Los autores encontraron que aquellos pacientes con RDW inicial mayor o igual a 15,4%, tenían 19 veces mayor riesgo de refractariedad a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 49 meses. En cuanto al LES un estudio publicado recientemente⁶⁹ demostró que aquellos pacientes con valores iniciales de RDW dentro de los parámetros normales presentaban una tasa significativamente más alta de respuesta al tratamiento, y menor porcentaje de recaídas durante un seguimiento de 12 meses. En concordancia con estos hallazgos, encontramos que aquellos pacientes que presentaron valores de RDW basales mayores o iguales a 13,85 tuvieron un riesgo significativamente mayor de persistencia de actividad del LES a largo plazo, con una mediana de seguimiento de 49 meses. A su vez, esta asociación no pudo ser demostrada con ninguno de los otros BM clásicos de actividad. Entonces se podría concluir diciendo que la inespecificidad de la que el RDW hace gala, es también el reflejo de innumerables procesos subyacentes al fenotipo de actividad lúpica, desde la activación antígeno-



anticuerpo, pasando por los fenómenos deletéreos de la inmunidad innata y concluyendo en el daño tisular que parece que es tan intenso en el glomérulo como en la médula ósea, y que determina que a muy largo plazo y a pesar de la efectividad de los tratamientos inmunosupresores, los que demuestren un perfil de mayor inflamación subyacente, y consecuentemente mayor valor de RDW, sean aquellos que tienden a persistir activos..

A la luz de los hallazgos descriptos y con el objetivo de evitar los

sesgos inherentes de su interpretación, es menester destacar las debilidades de nuestro proyecto, entre ellas: estudio retrospectivo y unicéntrico, pequeña población, dificultad en el cálculo del SLEDAI-2K con los datos de las historias clínicas, heterogeneidad del seguimiento en cuanto a número y tiempo de controles así como de exámenes solicitados en cada caso, importante pérdida de seguimiento y dificultad de acceso a los datos de historias clínicas por falta de registros electrónicos.



En la era de la tecnología, con el consecuente desarrollo de biomarcadores sofisticados y costosos, y quizás drásticamente inasequibles, hemos logrado reconfigurar y revalorizar un marcador olvidado y, en la mayor parte de casos invisible, pero ampliamente disponible, como lo es el RDW. Si bien no se ha encontrado su utilidad como predictor de hallazgos histológicos en la biopsia renal de pacientes con LES y NL, éstos tampoco han sido determinantes a la hora de predecir el desarrollo de complicaciones a largo plazo en dichos pacientes.

En este sentido el RDW ha demostrado su capacidad de predecir los principales determinantes de la evolución de la NL. Así, el grupo de pacientes con mayor variación de sus niveles a lo largo del tiempo, es decir mayor valor de Δ RDW, presentó mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor, menor número de recaídas renales y menor mortalidad por cualquier causa, con diferencia estadísticamente significativa. A su vez, el valor inicial de RDW mayor a 13.85% permitió discriminar el grupo de pacientes con mayor riesgo de persistencia de actividad del LES a largo plazo con una sensibilidad de 88% y especificidad de 67%.

Sin embargo, y como la mayoría de los marcadores en la medicina, a pesar de su amplia disponibilidad y su gran capacidad predictiva, no debemos olvidar su inespecificidad derivada de la compleja red fisiopatológica que subyace a su expresión con el consecuente sinfín de factores que pueden modificarlos. En palabras de sir William Osler: “la medicina es la ciencia de la incertidumbre y el arte de la probabilidad”.



- 1- Quartier P. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2004;23:111.
- 2- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
- 3- Hochberg MC, for the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- 4- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686. doi:10.1002/art.34473
- 5- Aringer M., Costenbader K., Daikh D., *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus – *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 9, September 2019, pp 1400–1412 DOI 10.1002/art.40930
- 6- Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 2007;130:25–35.
- 7- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288–91.
- 8- Zhi-De Hu, Yan Chen, Lei Zhang, *et al.* - Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus - *Clinica Chimica Acta* 425 (2013) 202–205.
- 9- Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, *et al.* - Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934–40.
- 10- Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:638413.
- 11- Ruiz-Irastorza G., Espinosa G., Frutos M., *et al.* - Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) - *Nefrología* 2012;32(Suppl.1):1-35.
- 12- Weening JJ, D’Agati VD. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.



- 13-Moroni G, Depetri F, Ponticelli C. Lupus nephritis: When and how often to biopsy and what does it mean?. *J Autoimmun.* 2016;74:27-40.
- 14-Giannico G, Fogo AB. Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis?. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):138-145.
- 15-Ravirajan CT, Rowse L, MacGowan JR, Isemberg DA. An analysis of clinical disease activity and nephritis associated serum autoantibodies profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross sectional study. *Rheumatology* 2001;40:1405–12.
- 16-Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med.* 2020;7(1):e000389. Published 2020 Feb 18. doi:10.1136/lupus-2020-000389.
- 17-Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, *et al.* Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the maintain nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–9. 10.1136/ard.2010.131995
- 18-Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, *et al.* Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–31. 10.1002/art.10461
- 19-Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, *et al.* A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000123 10.1136/lupus-2015-000123
- 20-Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, *et al.* Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1305–13. 10.1002/art.39026
- 21-Sinico RA, Radice A, Ikehata M, *et al.* Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis: prevalence and clinical significance. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1050:193–200.
- 22-Moroni G, Radice A, Giammarresi G, *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;68:234-7.
- 23-Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med* 2011; 50 (4): 635-41.
- 24-Alcaíno H., Pozo J., Pavez, M., *et al.* Ancho de distribución eritrocitaria y enfermedades cardiovasculares. *Rev Med Chile* 2016; 144: 634-642.



- 25-Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, *et al.* Red cell distribution width as novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (1): 40-7.
- 26-Huang YL, Hu ZD, Liu SJ, *et al.* Prognostic value of red blood cell distribution width for patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2014; 9 (8): e104861
- 27-Su C, Liao LZ, Song Y, *et al.* The role of red blood cell distribution width in mortality and cardiovascular risk among patients with coronary artery diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2014; 6 (10): 1429-40.
- 28-Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, *et al.* Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011;39:1913–21.
- 29-Ku NS, Kim HW, Oh HJ, *et al.* Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. *Shock* 2012;38:123–7.
- 30-Chun-Kuei C, Shen-Che L, Chin-Chieh W, *et al.* The utility of red cell distribution width to predict mortality for septic patients visiting the emergency department - *Medicine* (2016) 95:24(e3692).
- 31-Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, *et al.* Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study I. *Clin Nutr* 2010; 29 (5): 600-4.
- 32-Inuzuka R, Abe J. Red blood cell distribution width as a link between ineffective erythropoiesis and chronic inflammation in heart failure. *Circ J* 2015; 79 (5): 974-5.
- 33-Guenter Weiss MD, Lawrence T, Goodnough MD. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011–23.
- 34-Lippi G, Targher G, Montagnana M, *et al.* Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628–32.
- 35-Colombo G, Lagrutta M, Pendino JC. Trabajo final de la carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica “Análisis retrospectivo sobre la relación entre el aumento de la amplitud de distribución del diámetro de los eritrocitos (red cell distribution width-RDW) y la mortalidad en pacientes en hemodiálisis con enfermedad infecciosa internados en sala general” en el año 2019. <http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/trabajos-graduados/gisela-colombo.pdf>
- 36-Ibarzabal JI, Lagrutta M, Pendino JC., Parodi R. Trabajo final de la carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica “Relación entre el aumento de la Amplitud de Distribución del Diámetro Eritrocitario (Red Cell



- Distribution Width o RDW) y la morbimortalidad postquirúrgica.” en el año 2018. <http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/trabajos-graduados/Juan-lbarzabal.pdf>
- 37-Ibarzabal JI, Realini M, Lagrutta M, *et al.* Relación entre el aumento de la amplitud de distribución del diámetro eritrocitario (Red Cell Distribution With o RDW) y los eventos cardiológicos postquirúrgicoXI simposio de Hipertensión Arterial del Litoral. Rosario, 288 y 29 de septiembre 2018.
 - 38-Song CS, Park DI, Yoon MY, *et al.* Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2012;57: 1033–8.
 - 39-Lee WS, Kim TY. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in rheumatoid arthritis. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:505–6.
 - 40-Vaya A, Alis R, Hernandez JL, *et al.* RDW in patients with systemic lupus erythematosus. Influence of anaemia and inflammatory markers. *Clin Hemorheol Microcirc* 2013;54:333–9.
 - 41-Gao MZ, Huang YL, Wu XD, *et al.* Red blood cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio are correlated with disease activity of dermatomyositis and polymyositis - *J Clin Lab Anal.* 2017;e22209.
 - 42-Gorial FI, Hassan AM. Diagnostic Performance of Red Cell Distribution Width in Adult Iraqi Patients with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis.* 2018 Aug 5;2018:2904694.
 - 43-Hu ZD, Sun Y, Guo J, *et al.* Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Clin Biochem.* 2014 Dec;47(18):287-90.
 - 44-Peng YF, Cao WY, Zhang Q, *et al.* Assessment of the Relationship Between Red Cell Distribution Width and Multiple Sclerosis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jul;94(29):e1182.
 - 45-Kim HJ, Yoo J, Jung SM, *et al.* Red Blood Cell Distribution Width Can Predict Vasculitis Activity and Poor Prognosis in Granulomatosis with Polyangiitis. *Yonsei Med J.* 2018 Mar;59 (2):294-302.
 - 46-Kim DS, Shin D, Kim TG, *et al.* Red blood cell distribution width as a useful indicator to predict systemic vasculitis in patients with cutaneous vasculitis. *Rheumatol Int.* 2015 Apr;35(4):719-25.
 - 47-Liu Q, Dang AM, Chen BW, *et al.* The association of red blood cell distribution width with anemia and inflammation in patients with Takayasu arteritis. *Clin Chim Acta.* 2015 Jan 1;438:205-9.



- 48-Martinez F, Ruffino JP, Carbone D, *et al.* Can Red blood cell Distribution Width be a biomarker of inflammatory activity in rheumatoid arthritis? Abstract N°: 5851 EULAR 2020 eCongress 3-6 Junio 2020
- 49-Hui Xu, Wei Li, Jian-hua Mao, Yan-xiang Pan - Association between red blood cell distribution width and Henoch–Schonlein purpura nephritis - *Medicine* (2017) 96:23(e7091).
- 50-Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, *et al.* Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med.* 1983;75(3):382-391.
- 51-Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, *et al.* Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1615-1621.
- 52-Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, *et al.* A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):554-561.
- 53-Appel GB, Contreras G, Dooley MA, *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
- 54-Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, *et al.* Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int.* 2000 Jan;57(1):258-64.
- 55-Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, *et al.* Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89 (5), 300–7.
- 56-Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, *et al.* Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res* (2010) 62 (6), 873–80.
- 57-Dhir V, Aggarwal A, Lawrence A, *et al.* Long-term outcome of lupus nephritis in Asian Indians. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (5), 713–20.
- 58-Fatemi A, Kazemi M, Sayedbonakdar Z, *et al.* Long-term outcome of biopsy-proven lupus nephritis in Iran. *Int J Rheum Dis.* 2013 Dec;16(6):739-46.
- 59-Derksen RH, Hené RJ, Kater L. The long-term clinical outcome of 56 patients with biopsy-proven lupus nephritis followed at a single center. *Lupus.* 1992 Feb;1(2):97-103.
- 60-Haridasan S, Rathi M, Sharma A, *et al.* Outcome of biopsy-proven lupus nephritis with low glomerular filtration rate at presentation. *Int J Rheum Dis.* 2020 Aug;23(9):1201-1209.



- 61-Teh CL, Phui VE, Ling GR, *et al.* Causes and predictors of mortality in biopsy-proven lupus nephritis: the Sarawak experience. *Clin Kidney J.* 2018 Feb;11(1):56-61.
- 62-Li M, Li J, Wang J, *et al.* Serum level of anti-alphaenolase antibody in untreated systemic lupus erythematosus patients correlates with 24-hour urine protein and D-dimer. *Lupus.* 2018;27(1):139-42.
- 63-Huang Y, Chen L, Chen K, *et al.* Anti-alpha-enolase antibody combined with beta2 microglobulin evaluated the incidence of nephritis in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2019;28(3):365-70.
- 64-Lappe JM, Horne BD, Shah SH, *et al.* Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta.* 2011;412(23-24):2094-9.
- 65-Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS. Clinical utility of red blood cell distribution width in inflammatory and non-inflammatory joint diseases. *Int J Rheum Dis.* 2019 Jan;22(1):47-54.
- 66-Tecer D, Sezgin M, Kanik A, *et al.* Can mean platelet volume and red blood cell distribution width show disease activity in rheumatoid arthritis? *Bio-mark Med.* 2016 Sep;10(9):967-74.
- 67-Huang Y, Chen L, Zhu B, *et al.* Evaluation of systemic lupus erythematosus disease activity using anti- α -enolase antibody and RDW. *Clin Exp Med.* 2021 Feb;21(1):73-78.
- 68-You H, Wang T, Liu S, *et al.* The Utility of Rise in Red Cell Distribution Width in Determining the Risk of Renal Relapse in Lupus Nephritis. *Clin Lab.* 2020 May 1;66(5).
- 69-Zou XL, Lin XJ, Ni X, *et al.* Baseline Red Blood Cell Distribution Width Correlates with Disease Activity and Therapeutic Outcomes in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Irrespective of Anemia Status. *Clin Lab.* 2016 Oct 1;62(10):1841-1850.

