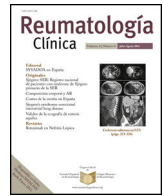




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



Original

## Factores predictores del desarrollo de nefritis lúpica después del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico



Miguel Estévez del Toro\*, Iter Varela Ceballos, Araceli Chico Capote, Elena Kokuina, Yeniset Sánchez Bruzón y Nelsa Casas Figueredo

Servicio de Reumatología, Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de febrero de 2021

Aceptado el 6 de agosto de 2021

On-line el 3 de diciembre de 2021

#### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Nefritis lúpica

Relación albúmina globulina

### R E S U M E N

**Objetivo:** Determinar factores predictores de desarrollo de nefritis lúpica (NL) al momento del diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES).

**Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles en un único centro. Participaron 595 pacientes con diagnóstico de LES sin NL por parámetros clínicos o de laboratorio; al diagnosticarlos, fueron seguidos durante una media de 6,8 ( $\pm$  4,5) años, conformándose de los datos de sus expedientes dos grupos: con NL (casos) y sin NL (controles) al final del seguimiento. Se compararon entre ambos grupos variables sociodemográficas, clínicas, serológicas, inmunológicas y la relación albúmina/globulina (RAG), calculada como la albúmina / proteínas totales – albúmina al diagnóstico. Se efectuó un análisis univariado y multivariado.

**Resultados:** En el seguimiento presentaron NL 124 (20,8%) pacientes y no desarrollaron NL 471 (79,2%). Análisis univariado: variables asociadas significativamente al desarrollo de NL: hábito de fumar, úlceras orales, serositis, más de cuatro criterios de clasificación, inicio abrupto del LES, mayor valor de SLEDAI, baja la RAG, bajos niveles de C3, títulos elevados de anti-DNA doble cadena (anti-DNA<sub>dc</sub>), anti-nucleosomas y positividad de la inmunofluorescencia en piel. Análisis multivariado: factores predictores de desarrollar NL: niveles séricos elevados de anti-DNA<sub>dc</sub> (odds ratio [OR]: 15,82; intervalo de confianza [IC]: 1,08-1,22,  $p < 0,0001$ ), disminución de la fracción C3 (OR: 36,50; IC: 13,52-81,91,  $p < 0,0001$ ) y la RAG  $< 1$  (OR: 47,58; IC: 11,85-79,17,  $p < 0,0001$ ).

**Conclusión:** La RAG por debajo de uno fue el mayor predictor de aparición de la NL; conjuntamente con los niveles bajos de C3 y elevados de anticuerpos anti-DNA<sub>dc</sub>, pueden contribuir a identificar pacientes con mayor riesgo de presentar NL.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Lupus nephritis

Albumin globulin ratio

**Objective:** To determine predictive factors for the development of lupus nephritis (LN) at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE).

**Methods:** A case-control study was carried out in a single centre, 595 patients participated diagnosed with SLE without LN by clinical or laboratory parameters at diagnosis. They were followed for a mean of 6.8 ( $\pm$  4.5) years, two groups were formed from the data from their records: with NL (cases) and without NL (controls) at the end of the follow-up. Sociodemographic, clinical, serological, immunological variables and albumin/globulin ratio (AGR), calculated as albumin / total protein – albumin at diagnosis, were compared between both groups. A univariate and multivariate analysis was carried out.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [director@hha.sld.cu](mailto:director@hha.sld.cu) (M. Estévez del Toro).

**Results:** 124 (20.8%) patients had LN during follow-up and 471 (79.2%) did not develop LN. **Univariate analysis:** variables significantly associated with the development of LN: smoking, oral ulcers, serositis, more than four classification criteria, abrupt onset of SLE, higher SLEDAI score, low AGR, low C3 levels, high anti-titres double stranded DNA (anti-dc DNA), anti-nucleosomes and positivity of immunofluorescence in skin. **Multivariate analysis:** predictors of developing LN: elevated serum levels of anti-dc DNA (odds ratio [OR]: 15.82; confidence interval [CI]: 1.08–1.22,  $P < .0001$ ), decrease in C3 fraction (OR: 36.50; CI: 13.52–81.91,  $P < .0001$ ) and  $RAG < 1$  (OR: 47.58; CI: 11.85–79.17,  $P < .0001$ ).

**Conclusion:** An AGR below one was the greatest predictor of the appearance of LN, together with low levels of C3 and high levels of anti-dc DNA antibodies; these may contribute to identifying patients at higher risk of presenting LN.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune que puede afectar múltiples órganos y tejidos, y el desarrollo de enfermedad renal es el más importante predictor de morbimortalidad. La nefritis lúpica (NL) es una complicación grave de la enfermedad; afecta del 25 al 75% de los pacientes, influida esta frecuencia por la etnia, el sexo y la edad de presentación, entre otros factores<sup>1–3</sup>. A pesar de los avances que se han obtenido en el tratamiento de la NL, un grupo no despreciable de enfermos desarrollaran daño renal irreversible<sup>4–6</sup>.

La NL puede constituir la primera manifestación del LES; es más frecuente que aparezca en el primer año del diagnóstico, pero puede desarrollarse durante el curso de la enfermedad<sup>7,8</sup>. El diagnóstico temprano, la utilización de agentes inmunosupresores y la respuesta a la terapia de inducción son factores importantes para lograr mejores resultados en su control<sup>9–12</sup>.

Cuando se comparan la eficacia de los tratamientos según el momento de aparición de la NL, haya sido al inicio de la enfermedad o en el curso de la misma, se han obtenido los peores resultados en el segundo grupo de pacientes<sup>8,13,14</sup>. Otros estudios han incurrido en identificar diferencias demográficas, clínicas, serológicas e inmunológicas entre los grupos con disímiles resultados<sup>14–16</sup>. Se ha analizado, además, la asociación con el desarrollo ulterior de NL de los niveles de globulina y albúmina en suero y de la presencia de depósitos de inmunoglobulinas en la unión dermoepidérmica en piel<sup>16–19</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar los factores predictores de desarrollo de NL al momento del diagnóstico de LES.

## Pacientes y métodos

Del universo de pacientes diagnosticados de LES en el servicio de Reumatología del hospital Hermanos Ameijeiras, en La Habana, Cuba, entre el 3 de enero 2005 y el 31 de diciembre del 2019 se realizó un estudio de casos y controles; los pacientes cumplían con los criterios de clasificación para LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR)<sup>20</sup>. Se excluyeron los pacientes que presentaron alguno de los siguientes datos de laboratorio de NL clínica al diagnosticarse la afección: proteinuria  $\geq 0,5$  g/24 h o proteinuria +++; creatinina sérica  $\geq 123,7$   $\mu\text{mol/l}$ , tasa de filtrado glomerular estimada  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, recuento de eritrocitos o leucocitos  $\geq 10$  células por campo de alto poder,  $\geq 3$  cilindros granulares o celulares por campo de alto poder. Los que tenían infección activa confirmada por cultivos, disfunción hepática, malignidad diagnosticada, embarazadas y los casos en que los datos de sus expedientes se encontraban incompletos y no permitían su valoración fueron seguidos durante una media de 6,8 ( $\pm 4,5$ ) años, conformándose de los datos de sus expedientes dos grupos: uno que desarrolló NL clínica o por biopsia renal (casos) y el otro sin llegar a presentar NL clínica (controles) durante el seguimiento.

Se recogieron del momento del diagnóstico los siguientes datos basales: edad, sexo, etnia según color de piel y características antropométricas clasificadas por tres especialistas en blancos, negros o mestizos, escolaridad, hábito de fumar, consumo de alcohol, presencia de síntomas clínicos como artritis, fotosensibilidad, eritema facial, eritema discoide, alopecia, úlceras orales, fiebre, serositis, afectación del sistema nervioso central (SNC), cuantificación del número de criterios de clasificación, forma de presentación de la afección: abrupta (presentación de los síntomas en menos de 4 semanas) o insidiosa (más de 4 semanas en la presentación de síntomas).

Se consideraron además los valores o presencia de: hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), creatinina, urea, proteínas totales y albúmina séricas, relación albúmina-globulina (RAG) obtenida por la ecuación  $RAG = \text{albúmina} / (\text{proteínas totales} - \text{albúmina})$ , transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxalacética (TGO), tasa de filtración glomerular (FG), fracción C3 y C4, anticuerpos anti-DNA doble cadena (anti-DNAc), anti-Smith (anti Sm), anti-RNP, anti-nucleosomas, anti-Ro/SSa y anti-La-SSb, anticoagulante lúpico, presencia de depósitos de inmunoglobulinas en estudio de inmunofluorescencia en biopsia de piel sana expuesta al sol (banda lúpica). La actividad de la enfermedad se midió con el *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI)<sup>21</sup>. Para lograr el objetivo del estudio se definió la existencia de NL en el seguimiento por la presencia de uno de los dos siguientes criterios:

1. Por biopsia renal según la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y Patología Renal<sup>22</sup>.
2. Presencia de NL clínica: proteinuria  $\geq 0,5$  g/24 h o proteinuria +++; y/o una de las siguientes características atribuibles al LES, presentes en  $\geq 2$  visitas con separación de al menos 6 meses entre ellas: proteinuria++, creatinina sérica  $\geq 123,7$   $\mu\text{mol/l}$ , tasa de filtrado glomerular estimada  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, recuento de eritrocitos o leucocitos  $\geq 10$  células por campo de alto poder,  $\geq 3$  cilindros granulares o celulares por campo de alto poder.

El tiempo de desarrollo de la nefritis se consideró como la diferencia entre el diagnóstico del LES y el momento en que apareció la NL.

El proyecto de esta investigación fue aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico del centro, institución del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Se preservó la identidad de los pacientes; al ser un estudio retrospectivo, no requirió consentimiento informado.

## Análisis estadístico

La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) o el test exacto de Fisher para las variables

**Tabla 1**  
Características al diagnóstico de los pacientes con LES que desarrollaron o no nefritis lúpica en el seguimiento (análisis univariado)

Variabes	LES con nefritis n = 124	LES sin nefritis n = 471	p
Edad en años (DE)	34,1 (11,3)	33,7 (12,0)	0,738
Sexo femenino	116 (93,5%)	438 (93,0%)	0,506
Etnia			
Blanca	81 (65,3%)	306 (64,9%)	0,177
Negra	22 (17,7%)	47 (10,1%)	0,021
Mestiza	21 (17%)	118 (25%)	0,019
Tabaquismo	49 (39,5%)	85 (18,0%)	<0,001
Artritis	98 (79%)	320 (67,9%)	0,010
Fotosensibilidad	77 (62,1%)	325 (69,0%)	0,089
Eritema facial	85 (68,5%)	307 (65,2%)	0,277
Fiebre	78 (62,9%)	245 (52,0%)	0,019
Alopecia	72 (58,1%)	207 (43,9%)	0,003
Úlceras orales	58 (46,8%)	146 (31,0%)	<0,001
Serositis	38 (30,6%)	80 (17,0%)	<0,001
Eritema discoide	15 (12,1%)	97 (20,6%)	0,019
Manifestaciones del SNC	15 (12,1%)	40 (8,5%)	0,145
Criterios ACR, más de 4	81 (65,3%)	179 (38,0%)	<0,001
Inicio abrupto de la enfermedad	8 (6,5%)	0 (0,0%)	<0,001
SLEDAI	12,1 ± 3,5	9,3 ± 4,13	<0,001
Creatinina sérica (μmol/l)	76 ± 13	79 ± 12	<0,001
Proteínas totales (g/l)	74 ± 5,9	78 ± 6,8	<0,001
Albumina sérica (g/l)	36 ± 3,5	38 ± 3,2	<0,001
RAG < 1	110 (88,7%)	66 (14,0%)	<0,001
RAG	0,805 ± 0,198	1,095 ± 0,289	<0,001
TGP (U/l)	32,5 ± 10,7	32,3 ± 9,1	0,913
TGO (U/l)	28,4 ± 10,3	30,0 ± 9,8	0,072
C3 (g/l)	0,7 ± 0,3	1,1 ± 0,3	<0,001
C4 (g/l)	0,14 ± 0,1	0,15 ± 0,1	0,336
Anti-nucleosoma (U/l)	10,8 ± 62,6	0,17 ± 0,38	<0,001
Anti-DNAc (U/ml)	109,6 ± 84,1	20,1 ± 42,8	<0,001
Anti-Smith (U/ml)	0,96 ± 9,05	0,15 ± 0,36	0,054
Anti-SSA/Ro (U/ml)	0,20 ± 0,4	0,20 ± 0,4	0,983
Anti-SSB/La (U/ml)	0,08 ± 0,3	0,06 ± 0,2	0,468
Anti-RNP (U/ml)	0,18 ± 0,39	0,17 ± 0,37	0,747
Anticoagulante lúpico positivo	10 (8,1%)	49 (10,4%)	0,428
Imunofluorescencia de piel sana positiva	95 (76,6%)	144 (30,6%)	<0,001

ACR: Colegio Americano de Reumatología; dc: doble cadena; DE: desviación estándar; RAG: relación albúmina-globulina; SLEDAI: índice de actividad del lupus eritematoso sistémico; SNC: sistema nervioso central; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica;

cuantitativas, según fuese apropiado. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney, de acuerdo a la normalidad de la población entre los grupos. Para identificar los predictores de NL se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria (RLB). En los resultados del modelo final de RLB, para cada variable predictiva se mostraron los odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC), así como la significación estadística (valor de p). Se consideraron estadísticamente significativas las pruebas de hipótesis con una  $p < 0,05$ . Se realizaron curvas ROC para las variables predictoras de NL y se estimó el área bajo la curva (AUC). Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

## Resultados

De los 768 pacientes con diagnóstico de LES atendidos, 148 fueron excluidos por presentar NL al inicio de la enfermedad (19,3%), 10 por infección activa, 8 que presentaban disfunción hepática, 3 por enfermedad maligna, 2 por estar embarazadas y 2 por expedientes incompletos, quedando incluidos en el estudio 595 pacientes.

No tenían datos de NL al diagnóstico del LES 595 pacientes; durante el seguimiento desarrollaron NL 124 (20,8%) y 471 (79,2%) permanecieron sin nefritis. La media de duración del seguimiento fue de 6,8 ( $\pm 4,5$ ) años y el tiempo medio de desarrollo de NL fue de 14,7 ( $\pm 11,3$ ) meses. La incidencia acumulada de NL fue del 35,4%. De los casos incluidos, el 93,1% eran del sexo femenino, con una relación mujer:hombre de 13,5:1.

Se diagnosticó la nefropatía por biopsia en 122 casos; 67 de ellos (55,7%) tenían clase IV, 21 (16,9%) clase II, 19 (15,3%) clase III y 15 (12,1%) clase V. En 2 no se pudo hacer biopsia por tener trastornos de la coagulación y ser imperioso iniciar tratamiento; cumplían estos 2 pacientes con los criterios de laboratorio señalados en el método para considerar existencia de NL.

En la **tabla 1** se observa que la distribución por edad fue similar en ambos grupos, al igual que el predominio del sexo femenino, y que la etnia negra se asoció significativamente con la aparición de NL. Hubo un conjunto de variables que presentaron valores o frecuencias mayores en el grupo que desarrolló NL, como el tabaquismo, el inicio abrupto de la enfermedad, los valores de SLEDAI, anti-DNAc, anti-nucleosomas, todas con diferencias significativas, al igual que los niveles bajos de C3 y la RAG < 1.

Otras de las variables comparadas entre los grupos y que resultaron significativas con  $p < 0,001$  fueron la alopecia, las úlceras orales y las serositis, tener más de 4 criterios ACR de clasificación, creatinina sérica, proteínas totales, albumina sérica, C3 y la inmunofluorescencia de piel sana positiva.

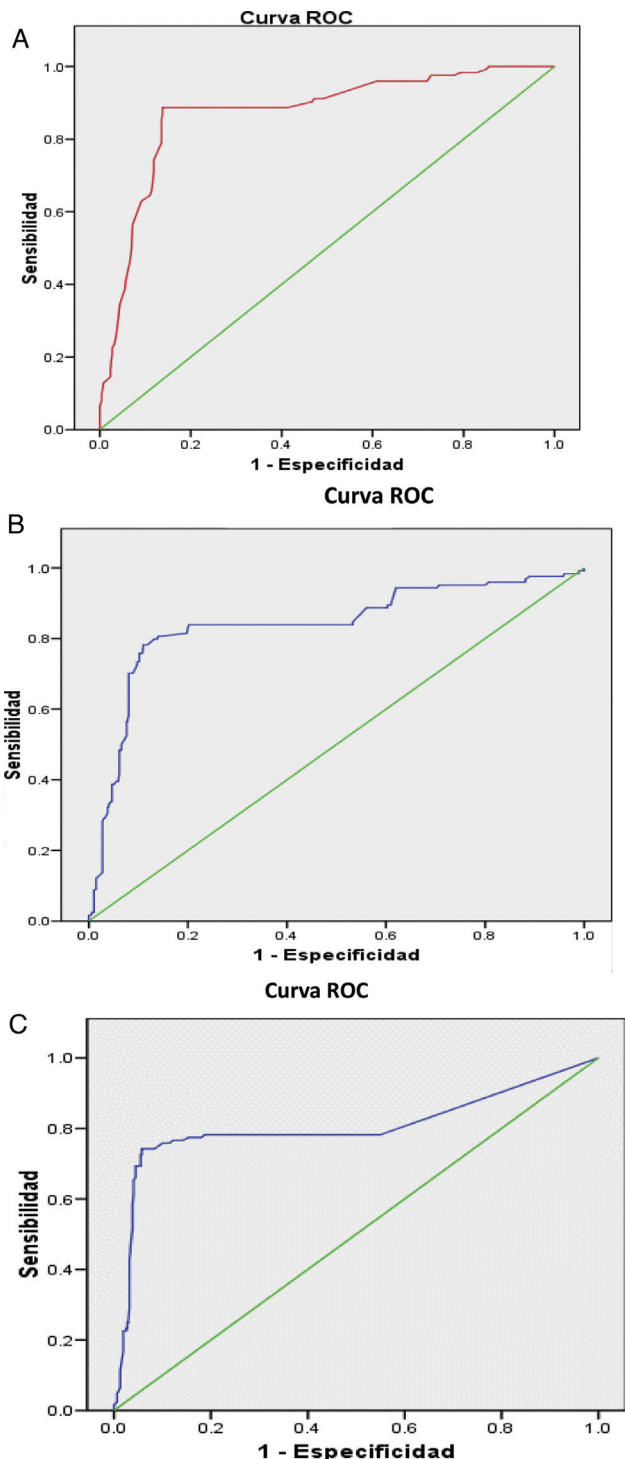
El resto de variables analizadas no fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos.

El análisis multivariado (**tabla 2**) muestra las variables que constituyeron factores predictores de NL, e incorporó las que habían resultado significativas en el univariado; se incluyeron en la tabla además los valores del AUC de las curvas ROC de los factores predictores, que se muestran en la **figura 1A-C**, resaltando como principal factor predictor de NL la RAG inferior a la unidad. El resto de las variables que habían sido significativas en el univariado no se asociaron con el desarrollo de NL en el análisis multivariado.

**Tabla 2**  
Factores predictores del desarrollo de nefritis lúpica (análisis multivariado)

Variables	OR	IC 95%	p	AUC
anti-DNA <sub>dc</sub>	15,82	1,08-1,22	<0,0001	0,80
C3 bajo	36,50	13,52-81,91	<0,0001	0,83
RAG < 1	47,58	11,85-79,17	<0,0001	0,87

AUC: área bajo la curva; dc: doble cadena; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RAG: relación albúmina-globulina.



**Figura 1.** Curvas ROC de los factores predictores de NL: A: RAG; B: fracción C3; C: anti-DNA<sub>dc</sub>.

**Discusión**

Este estudio reafirma la utilidad que tiene el valor de la RAG al inicio de la enfermedad como factor predictor de riesgo de desarrollar NL durante el curso del LES. Los pacientes con valores inferiores a uno tienen un pronóstico mayor de tener NL en la evolución de la enfermedad; esto pudiera estar justificado por un nivel superior de globulinas dentro del total de proteínas, muy unido a la presencia elevada de autoanticuerpos necesarios para que se exprese la afección renal<sup>22</sup>.

El valor de la RAG ha sido utilizado como indicador pronóstico en otras enfermedades como el cáncer<sup>23</sup>, pero en el LES existen pocos reportes de su uso en este sentido y han sido realizados en población asiática<sup>16</sup>, por lo que consideramos que los resultados constituyen un aporte en población diferente, en este caso de descendencia hispana y africana.

El estudio incluye un número de pacientes elevado, y al tratarse de casos de un único centro hospitalario puede asegurar mayor uniformidad de resultados en una población muy mezclada étnicamente entre blancos, negros y mestizos, lo que conlleva inevitablemente un sesgo difícil de controlar al definirla, ya que en nuestro medio no es infrecuente ver personas de color de piel blanco con algún familiar cercano negro. No obstante, los pacientes de raza negra se asociaron significativamente al desarrollo de NL, ratificando la mayor severidad de la enfermedad en personas de descendencia africana, lo cual ha sido publicado reiteradamente<sup>24,25</sup>.

La incidencia acumulada de NL, variable entre distintas poblaciones, puede estar motivada por diferencias sociodemográficas, ambientales e inmunogenéticas, y también por los diferentes criterios de inclusión que se utilizan; así, hay reportes en pacientes caucásicos (29,1%), hispanos (60,6%) y afroamericanos (68,9%) estudiados en Estados Unidos; un estudio en 391 pacientes coreanos reportó una frecuencia del 34,8%. Una investigación multinacional que incluyó países de América, Europa y Asia, con un total de 1.827 pacientes, presentó una frecuencia de NL en su seguimiento del 38,3%<sup>16,24-26</sup>. La incidencia acumulada determinada en nuestro estudio (35,4%) se encuentra entre los valores reportados, pero menor del valor publicado en pacientes afroamericanos e hispanos estudiados en Estados Unidos y del de la cohorte latinoamericana de GLADEL. Consideramos esto atribuible a las diferentes características genéticas de la población cubana<sup>24,27</sup>.

El hábito de fumar se asoció al desarrollo ulterior de nefritis, lo que pudiera estar relacionado con una mayor presencia de anticuerpos anti-DNA<sub>dc</sub> que tienen relación patogénica con el desarrollo de NL<sup>28</sup>. Es una variable modificable, la cual se debe considerar desde el comienzo de la enfermedad y atender con acciones educativas a los pacientes y familiares. La asociación de la pleuresía, el mayor valor de actividad de la enfermedad, así como un mayor número de criterios al diagnóstico y el inicio abrupto, fueron variables que se asociaron a la presencia después de NL y constituyen resultados que han sido reportados en la literatura<sup>24</sup>.

Los valores bajos de C3 fueron otra variable con elevado nivel pronóstico de desarrollo ulterior de NL. Este hallazgo traduce la activación de la vía alternativa del complemento para que se produzca el daño en la NL. Estudios anteriores han mostrado

la asociación entre esta variable y la presencia de anticuerpos anti-DNAc con la NL<sup>29,30</sup>.

El estudio tiene sus limitaciones. Se trata de una investigación retrospectiva en la que solo se consideraron variables presentes al establecer el diagnóstico, por lo que no existieron momentos de evaluación en el seguimiento que pudieran haber agregado otras variables, como el caso de los tratamientos y las respuestas a los mismos, los cuales pueden tener influencia en la presentación de la NL. En el caso de los antimaláricos, estudios en población latinoamericana con varios grupos étnicos realizados por Pons-Estel y colaboradores en el marco de la cohorte multinacional de GLADEL encontraron que el uso de estos medicamentos estuvo asociado con menor afección renal<sup>24,27</sup>.

En conclusión, nosotros mostramos en población cubana que una baja RAG presente al diagnóstico del LES se asocia al riesgo de presentar NL durante la evolución de la enfermedad; por lo demás, es una determinación de relativo bajo costo que, junto con otros indicadores, como niveles bajos de C3 y anticuerpos anti-DNAc elevados, puede contribuir a identificar pacientes con mayor riesgo de presentar NL desde el momento de su diagnóstico. Es cierto que tanto el C3, los anti-DNAc, los niveles de albúmina y/o la RAG pudieran estar afectados por una nefropatía subclínica y ya estar marcando la presencia de una afección renal y no predecir su desarrollo. Ello constituye una hipótesis plausible, similar a la establecida cuando se detectan autoanticuerpos en suero antes de que se exprese clínicamente la enfermedad<sup>29</sup>, pero de manera similar consideramos que el conocimiento de su presencia permite diseñar estrategias preventivas para tratar de evitar la expresión clínica de la nefritis en un caso y de la enfermedad en el otro, y dentro de estas acciones programar la monitorización de los pacientes para detectar oportunamente datos clínicos o de laboratorio de nefritis y poder iniciar tratamiento temprano con las ventajas que esto tiene para el pronóstico a largo plazo de la enfermedad.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369:587–96.
- Wang HP, Wang CY, Pan ZL, Zhao JY, Zhao B. Relationship between clinical and immunological features with magnetic resonance imaging abnormalities in female patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Chin Med J*. 2016;129:542–8.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al., The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:113–24.
- Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1970–2015: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1432–41.
- Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:873–80.
- Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology*. 2011;50:1424–30.
- Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: A retrospective analysis. *Am J Med*. 2002;112:726–9.
- Dooley MA. Clinical and epidemiologic features of lupus nephritis. En: Wallace DJ, Hahn BH, editores. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. p. 438–54.
- Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:435–9.
- Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:46–53.
- Hanaoka H, Yamada H, Kiyokawa T, Lida H, Suzuki T, Yamasaki Y, et al. Lack of partial renal response by 12 weeks after induction therapy predicts poor renal response and systemic damage accrual in lupus nephritis class III or IV. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:4–13.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term follow up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3934–40.
- Ugolini-Lopes MR, Santos LPS, Stagnaro C, Seguro LPC, Mosca M, Bonfaé. Late-onset biopsy-proven lupus nephritis without other associated autoimmune diseases: Severity and long-term outcome. *Lupus*. 2019;28:123–8.
- Nakano M, Kubo K, Shirota Y, Iwasaki Y, Takahashi Y, Igari T, et al. Delayed lupus nephritis in the course of systemic lupus erythematosus is associated with a poorer treatment response: A multicentre, retrospective cohort study in Japan. *Lupus*. 2019;28:1062–73.
- Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38:47–54.
- Kwon OC, Lee JS, Ghang B, Kim YG, Lee CK, Yoo B, et al. Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:462–6.
- Sule SD, Fadrowski JJ, Fivush BA, Gorman G, Furth SL. Reduced albumin levels and utilization of arteriovenous access in pediatric patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Pediatr Nephrol*. 2007;22:2041–6.
- Keshgegian AA. Hypoalbuminemia associated with diffuse hypergammaglobulinemia in chronic diseases: Lack of diagnostic specificity. *Am J Clin Pathol*. 1984;81:477–81.
- Davis BM, Gilliam AN. Prognostic significance of subepidermal immune deposits in uninvolved skin of patients with systemic lupus erythematosus: 10-year longitudinal study. *J Invest Dermatol*. 1984;83:242–7.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–91.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241–50.
- Azab BN, Bhatt VR, Vonfrolio S, Bachir R, Rubinsteyn V, Alkaied H, et al. Value of the pretreatment albumin to globulin ratio in predicting long-term mortality in breast cancer patients. *Am J Surg*. 2013;206:764–70.
- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11:152–60.
- Hanly JG, Keefe AG, Su LI, Urowitz MB, Romero Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatology*. 2016;55:252–62.
- Anania VG, Yu K, Pingitore F, Li Q, Rose CM, Liu P, et al. Discovery and qualification of candidate urinary biomarkers of disease activity in lupus nephritis. *J Proteome Res*. 2019;18:1264–77.
- Reategui-Sokolova C, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Ponsstel GJ, Quintana R, et al. Predictors of renal damage in systemic lupus erythematosus patients: Data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *RMD Open*. 2020;6:e001299. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001299>.
- Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S, Kreps D, Sparks JA, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:196–202.
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:1526–33.
- Elliott MK, Jarmi T, Ruiz P, Xu Y, Holers VM, Gikelson GS. Effects of complement factor D deficiency on the renal disease in MRL/lpr mice. *Kidney Int*. 2004;65:129–38.