



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

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



Artículo especial

## Aportaciones del registro de lupus de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER) al conocimiento del lupus eritematoso sistémico en España

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa<sup>a,\*</sup> y José María Pego-Reigosa<sup>b</sup>, en representación de los investigadores del proyecto RELESSER y del grupo EAS-SER<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Gran Canaria, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de diciembre de 2019

Aceptado el 16 de enero de 2020

On-line el 21 de marzo de 2020

#### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Registros

Comorbilidad

### R E S U M E N

El registro de lupus de la Sociedad Española de Reumatología (RELESSER) es un registro multicéntrico de pacientes con lupus eritematoso sistémico seguidos en servicios de reumatología españoles, que contiene cuantiosa información sobre 4.024 pacientes. Hasta la fecha han sido publicados 14 análisis sobre la fase transversal del registro. Se describen los resultados más relevantes, a criterio de los autores, concernientes a las características clínicas acumuladas, nivel de actividad, tratamientos, refractariedad, daño y mortalidad. Se revisan asimismo los resultados de análisis específicos sobre el lupus incompleto, la nefritis lúpica, las manifestaciones respiratorias, los eventos cardiovasculares, las infecciones graves, las neoplasias, la fibromialgia, el lupus en varones, el lupus en latinoamericanos y el lupus de inicio juvenil, comparando los diferentes subgrupos con el total de la cohorte. RELESSER se ha constituido como uno de los registros clínicos de lupus eritematoso sistémico más importantes del mundo, resultando altamente productivo en términos de generación de conocimiento de la enfermedad en pacientes españoles, útil también para toda la comunidad científica.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

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

### Contributions of the lupus register of the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER) to the knowledge of systemic lupus erythematosus in Spain

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

The lupus register of the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER) is a multicentre register of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) under follow-up by Spanish Rheumatology Services. It contains data on a total of 4024 patients with SLE. So far, 14 studies have been published from the transversal phase of RELESSER. Here we report the more relevant contributions of those studies, according to the authors' perspective, concerning cumulative clinical characteristics, level of activity, treatments, refractory disease, damage and mortality. We also review the main results of the analysis regarding incomplete SLE, lupus nephritis, respiratory manifestations, cardiovascular disease, serious infection, malignancies, fibromyalgia, SLE in males, SLE in Hispanics and juvenile-onset SLE, comparing the main characteristics of each subgroup to the global cohort. RELESSER has become one of the most important clinical SLE registers around the world, with a high yield in terms of knowledge generation about the disease in Spain, also useful for the entire scientific community.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Registers

Comorbidity

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [iruafer@gobiernodecanarias.org](mailto:iruafer@gobiernodecanarias.org) (I. Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa).

◇ Los nombres de los investigadores del proyecto RELESSER se relacionan en el [anexo 1](#).

## Introducción

RELESSER es un registro clínico multicéntrico de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), de base hospitalaria, promovido por el Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER), con el soporte de la Unidad de Investigación de la SER (UI/SER). Su fase transversal (RELESSER-TRANS o RELESSER-T) ha supuesto una recogida retrospectiva de datos de una amplia muestra representativa de adultos con LES, procedentes de servicios de reumatología españoles, repartidos por toda la geografía nacional. Incluye datos sociodemográficos, manifestaciones clínicas acumuladas frecuentes e infrecuentes (< 1%), variables de actividad, daño, gravedad y comorbilidad, así como tratamientos y mortalidad. En esta fase se registraron 359 variables por paciente, con definiciones estandarizadas. Un artículo específicamente dedicado a su metodología ha sido publicado previamente, en esta misma revista<sup>1</sup>.

## Justificación: ¿por qué un registro multicéntrico en España?

Existen ya varias cohortes multicéntricas internacionales, en seguimiento activo, que han venido publicando sus datos en los últimos años<sup>2-4</sup>. El carácter infrecuente del LES y su heterogeneidad hacen pertinentes este tipo de esfuerzos, que se han revelado como herramientas esenciales para avanzar en el conocimiento clínico y epidemiológico del LES. Los escasos datos disponibles acerca del LES en el sur de Europa en general, y en España en particular, en una enfermedad que ha mostrado importantes disparidades interétnicas y sociodemográficas<sup>5</sup>, justifican la creación de un registro como RELESSER. Además, el registro estandarizado de datos clínicos en bases de datos facilita el análisis crítico de los mismos, siendo el primer paso para implementar programas de optimización de calidad y reducir la variabilidad injustificada en el manejo de la enfermedad, permitiendo contrastar los desenlaces con los obtenidos en otras poblaciones<sup>6</sup>.

El registro RELESSER se desarrolla en 2 fases, una transversal con recogida de datos acumulados hasta la fecha de la primera visita (RELESSER-T), y otra prospectiva, donde varias subcohortes, con sus grupos control, se someten a seguimiento durante al menos 5 años (RELESSER-PROS). Esta segunda fase se encuentra aún en curso en el momento de la publicación de esta revisión.

En RELESSER-T han participado 45 centros y se han incluido 4.024 pacientes con LES o LES incompleto (91%  $\geq$  4 criterios ACR 1997). El 90% son mujeres y el 93% caucásicos, con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años y una mediana de duración de la enfermedad de 120 meses. El seguimiento medio en los servicios de reumatología fue de 104 meses. Se encontraban en seguimiento activo, en el momento de la inclusión, 3.222 pacientes (81%)<sup>1</sup>.

## Principales aportaciones al conocimiento del lupus eritematoso sistémico

RELESSER-T supone una «fotografía» de alta resolución de las características clínicas y situación de los pacientes con LES en España, comorbilidad, tratamientos y desenlaces. La mediana de actividad en la visita del registro no resultó elevada, concretamente de 2 (RI: 0-4), de acuerdo con SELINA-SLEDAI (S-SLEDAI) y solo un 15% de los pacientes tenía un S-SLEDAI por encima de 6. El 53% había sido hospitalizado en al menos una ocasión<sup>7</sup>. Esta cifra nos habla del importante gasto sanitario que ocasiona el LES en nuestro país, ya que gran parte de los costes directos, asociados a los brotes graves del LES, están vinculados al proceso de hospitalización<sup>8</sup>. El 84,6% de los pacientes habían sido tratados con glucocorticoides en algún momento, manteniéndolos en la visita del estudio un 52,4%

(sobre el total). Respecto a los antipalúdicos, si bien los había recibido en algún momento un 78,8%, solo el 55,5% los tenía prescritos en el momento del estudio, lo cual es una cifra demasiado baja, a tenor de la recomendación actual de uso universal<sup>9</sup>. Con todo, este resultado debería ser interpretado con cautela, ya que la visita de los pacientes incluidos en RELESSER-TRANS se produjo en un amplio rango temporal<sup>1</sup>. Solo el 15% de los pacientes había recibido metotrexato en alguna ocasión, siendo retirado por ineficacia o toxicidad en el 46% de los casos, un dato que sugiere una utilidad limitada de este inmunosupresor en pacientes con LES. A pesar de su mayor popularidad y frecuencia de uso (31,2% en RELESSER), el porcentaje de abandono de azatioprina (40,2%) no resultó muy diferente<sup>7</sup>. Otro aspecto relevante, en lo que concierne a las terapias empleadas, es la refractariedad, un desenlace escasamente explorado en LES. Un 24% de los pacientes fue refractario en alguna ocasión, tal y como se definió esta situación para el estudio (cualquiera de los siguientes: ineficacia de ciclofosfamida o de 2 o más inmunosupresores o recurso a rituximab o esplenectomía), a lo largo de la evolución de su enfermedad. La refractariedad se asoció a sexo varón y menor edad al diagnóstico, así como a actividad renal, neuropsiquiátrica, hematológica o vasculítica<sup>7</sup>.

## Características generales: lupus incompleto versus completo

Las características generales de los pacientes, expuestas en mayor detalle y comparando los pacientes con 4 o más criterios ACR 97 con aquellos que solo reúnen 3 (LES «incompletos») han sido descritas previamente en uno de los primeros trabajos sobre la cohorte RELESSER-T<sup>10</sup>. Se trata de una de las cohortes de LES incompleto mejor caracterizada hasta la fecha, en términos de variables incluidas, y una de las más amplias, constando de 345 pacientes (8,5% del total). Los pacientes con criterios ACR97 versus aquellos con LES incompleto resultaron de menor edad y mayor tiempo de evolución de la enfermedad y, ajustando para este último parámetro, estos pacientes sufrían con más frecuencia úlceras orales (OR: 9; IC 95%: 6-14), erupción malar (OR: 9; IC 95%: 6-13) y enfermedad renal (OR: 9; IC 95%: 5-16). El subgrupo de pacientes que reúne los criterios ACR97 conforma un subgrupo de casos más graves, con más actividad (mediana S-SLEDAI 2 [IQ: 0-4] versus 0 [0-2]) y más daño acumulado (mediana *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* [SLICC]/ACR DI 1 [IQ: 0-2] versus 0 [0-1]) en el momento de la evaluación de RELESSER-T<sup>10</sup>.

## Nefritis lúpica

RELESSER ha permitido conocer en detalle cómo son las nefritis lúpicas en seguimiento en los servicios de reumatología españoles, cómo son tratadas y cuál es su pronóstico<sup>11</sup>. Fueron analizados un total de 1.092 pacientes con nefritis demostrada por biopsia. Como cabría esperar en el 70% de los casos eran glomerulonefritis proliferativas (clases III o IV de la OMS). La afectación renal fue más frecuente en mujeres y pacientes latinoamericanos. Los antipalúdicos resultaron protectores de desarrollo de nefritis (OR 0,65 [IC 95%: 0,52-0,81]). Aunque este hallazgo ya ha sido reportado previamente en estudios retrospectivos, se aporta aquí un ajuste más robusto para gravedad, usando el índice de Katz<sup>12</sup>, lo que minimiza el sesgo de confusión por indicación a enfermos más leves. El 68% de los pacientes respondieron de forma completa al tratamiento, cifras que se comparan favorablemente con las de otras cohortes europeas<sup>13,14</sup>. Este dato es particularmente destacable, dada la exigente definición de remisión empleada en el estudio (normalización de creatinina y ausencia de proteinuria). En lo concerniente a los factores asociados, se encontró que una mayor edad se correlacionaba con mayor probabilidad de respuesta completa. Además, es destacable que el uso de antipalúdicos también se asoció a respuesta completa (OR: 1,65 [IC 95%: 1,18-2,32]), que por otro lado

fue menos frecuente en pacientes positivos para anti-Sm (OR 1,69 [IC 95%: 1,40-2,04]). La presencia de microangiopatía trombótica en la biopsia renal se relacionó con mayor riesgo de recurrencia. Un 11% de los pacientes desarrolló enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), cifras comparables a lo reportado en otras cohortes europeas<sup>11</sup>.

#### *Afectación respiratoria*

En cuanto a las manifestaciones respiratorias se pudo comprobar que contribuyen a la disminución de la supervivencia (HR: 3,13), dependiente básicamente de la afectación parenquimatosa, con mínimo impacto en la misma de la afectación pleural (la más frecuente, en el 21% de los casos) o, incluso, de la enfermedad tromboembólica. La presencia de manifestaciones respiratorias se asoció a otras manifestaciones mayores de enfermedad, incluyendo renales, neuropsiquiátricas y cardíacas<sup>15</sup>.

#### *Daño acumulado*

Los datos referentes a daño acumulado han sido analizados en detalle en RELESSER-T, tanto en el LES de inicio en adultos como en el LES de inicio juvenil, con una perspectiva original, utilizando análisis *cluster*. En el global de la muestra se identificaron 3 *clusters* que comparten características comunes en términos de daño. Uno de ellos, en el que era constante la presencia de eventos CV, incluía al 8% de los casos y se asociaba a mayor mortalidad, estando sobrerrepresentados los varones (19,2%)<sup>16</sup>. En un estudio diferenciado se llevó a cabo el mismo análisis en el subgrupo de pacientes de LES de inicio juvenil, identificándose también 3 *clusters* de pacientes. Uno de estos *clusters*, que incluyó al 14,5% de los pacientes, con daño renal en el 60% de los casos, se asoció también a mayor mortalidad. También se concentró en ese *cluster* el daño cardiovascular, ocular y gonadal<sup>17</sup>. Un aspecto muy poco estudiado en LES es la cronología del daño acumulado. El análisis de esta cuestión en RELESSER-T mostró que, quizás en contra de la idea más extendida, el daño acontece ya en fases tempranas de la enfermedad, con una tasa de aumento de 2,9% anual en los primeros 5 años, frente al 2,1% posterior (de acuerdo con el índice SLICC/ACR), siendo máxima en el primer año tras el diagnóstico del LES. El 34,4% de los pacientes tenía al menos una manifestación de daño en el momento de la visita de RELESSER-T<sup>18</sup>.

#### *Análisis de subgrupos demográficos*

Se han estudiado las características de subgrupos de pacientes en función del sexo, etnia y edad a la presentación. En este sentido, queda patente que el LES, al menos en RELESSER, es más grave en varones, particularidad que ha sido un tanto controvertida en la literatura hasta la fecha. Los pacientes varones tenían más frecuencia de nefritis, con mayor porcentaje de ERCA (4,7% versus 2,6%), y mayor frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas. Además, fueron hospitalizados por la enfermedad y fueron refractarios a los tratamientos con más frecuencia que las mujeres. En cuanto a la mortalidad solo se pudo demostrar un aumento en varones mayores de 50 años, probablemente por el bajo número de fallecimientos<sup>19</sup>. Teniendo en cuenta el tamaño muestral de RELESSER y la consistencia de los resultados expuestos, resulta difícil cuestionar la diferencia de sexos en términos de pronóstico.

EL LES de inicio juvenil ha sido también objeto de un análisis específico en RELESSER-T. Al igual que los varones, este subgrupo de pacientes también mostró un peor pronóstico, con más gravedad de enfermedad, de acuerdo con el índice de gravedad de Katz, mayor prevalencia de manifestaciones mayores y peores desenlaces de la nefritis, siendo esta más recidivante y con más riesgo de ERCA, diálisis y trasplante. También aquí se cuenta con

la fortaleza de la «n», con 484 pacientes, una de las cohortes más amplias con LES de inicio juvenil y la más exhaustivamente caracterizada hasta la fecha<sup>20</sup>.

Otras diferencias entre subgrupos se hicieron evidentes analizando las etnias incluidas en RELESSER. Por limitaciones numéricas solo se pudieron explorar potenciales diferencias entre latinoamericanos y caucásicos. Dado que el seguimiento incluido en RELESSER hace referencia solamente al seguimiento llevado a cabo en hospitales españoles, cabía la posibilidad de aportar datos novedosos sobre las diferencias raciales, con menor contaminación de efectos derivados de las condiciones sanitarias. Así, los pacientes latinoamericanos también resultaron más graves, nuevamente de acuerdo con el índice de Katz, con un perfil clínico diferente cuando se comparó con el de la etnia dominante en el registro, que es obviamente la caucásica. La principal limitación de este análisis es el no haber podido considerar los pacientes latinoamericanos incluidos en el estudio (un 5% del total) como un grupo étnicamente heterogéneo<sup>21</sup>.

#### *Comorbilidad en el registro de lupus de la Sociedad Española de Reumatología*

En RELESSER se dispone de abundantes datos acerca de la comorbilidad, habiéndose analizado la enfermedad cardiovascular (CV), la infección grave y el desarrollo de neoplasias malignas en trabajos separados. Sufrieron eventos CV después del diagnóstico del LES, el 7,4% de los pacientes a lo largo del seguimiento en RELESSER (10,9% en cualquier momento)<sup>22</sup>, lo que supone una menor prevalencia comparando con otras poblaciones europeas o americanas, pero similar a lo descrito en LUMINA<sup>23</sup>. En cuanto al territorio vascular involucrado, fue con más frecuencia ictus (5,7%) que lo eventos coronarios (3,8%), algo ya comunicado en otras cohortes<sup>24</sup>. En consonancia con la llamada «paradoja española», la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos resultó elevada, similar a lo que sucede en población general. Se describe por vez primera una fuerte asociación entre eventos CV y diabetes mellitus (OR 22 [IC 95%: 1,32-3,74]). Asimismo, y entre otros factores asociados, las OR resultaron elevadas para disfunción valvular (según definición BILAG) (OR: 2,44 [IC 95%: 1,34-4,26]) e hipocomplementemia (OR: 1,81 [IC 95%: 1,12-2,93]), siendo ambos hallazgos resaltables, por escasamente reseñados en la literatura<sup>22</sup>.

El 19% de los pacientes sufrió una o más infecciones graves durante el seguimiento contemplado en RELESSER, una cifra que se sitúa en el espectro más bajo de lo referido en la literatura<sup>25</sup>. Los datos claramente mostraron que los pacientes con infección eran pacientes más graves, con independencia de los tratamientos recibidos. Aunque, como se ha comunicado en otras cohortes, la infección grave más frecuente resultó ser la respiratoria, fue la bacteriemia la que ocasionó más muertes por infección. También aquí, en el análisis multivariable, se encontraron factores asociados a infección que no habían sido identificados previamente, como la etnia hispánica (esto es, latinoamericana) (OR: 2,15 [IC 95%: 1,54-3,00]) o el consumo de tabaco (OR: 1,33 [IC 95%: 1,12-1,58]). Un análisis posterior de las bacteriemias registradas en RELESSER desveló que la causa más frecuente de esta temible complicación en nuestro entorno (muy poco estudiada en LES) fueron los bacilos gramnegativos. La mortalidad resultó elevada, en torno al 14%, y se detectó una alta tasa de recurrencias (27,2%). Los factores asociados al riesgo de bacteriemia fueron la comorbilidad, la creatinina elevada y la presencia de daño. Asimismo, se mostraron también asociados el empleo de inmunosupresores y glucocorticoides (en este último caso de manera dosis-dependiente). De interés fue el hecho que en el 51% de los casos el tratamiento empírico no fue adecuado, bien porque no se eligió el antibiótico empírico adecuado bien porque se demoró hasta disponerse del resultado del hemocultivo<sup>26</sup>. Este resultado apoya la necesidad de instauración

de una antibioterapia empírica de amplio espectro con la mayor prontitud posible en todo paciente con LES febril, planteando su continuidad o no en función de los resultados microbiológicos.

Otro estudio llevado a cabo sobre la base de datos de RELESSER atañe a las neoplasias malignas. También aquí se enfocó con una perspectiva original, diferenciando cánceres hormonodependientes (HD) de los no hormonodependientes. La incidencia de cáncer resultó mayor que la esperada para la edad y el sexo, con una razón de incidencia estandarizada de 1,37 (IC 95%: 1,15-1,59), sin diferencias cuando se consideraron solo los cánceres HD. La presencia de daño (excluyendo el ítem «neoplasia» del índice de daño SLICC/ACR) y la prescripción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (OR: 2,87) se asociaron a cánceres no HD<sup>27</sup>. Este último hallazgo, no descrito previamente en LES, resulta intrigante, máxime teniendo en cuenta la controversia actual sobre la asociación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y neoplasias en la población general<sup>28</sup>.

Otro aspecto analizado en RELESSER-T ha sido la prevalencia y asociaciones del síndrome fibromiálgico. La conclusión fue que la prevalencia de fibromialgia se incrementa con la evolución del LES, llegando hasta el 6,9% en pacientes con más de 5 años de enfermedad, estando asociada al desarrollo de lesiones mucocutáneas (fotosensibilidad y úlceras orales) y de síndrome de Sjögren secundario (OR: 2,44 [IC 95%: 1,66-3,60]<sup>29</sup>.

### Estudios colaborativos

Diversos estudios colaborativos, llevados a cabo con otras cohortes, también están dando frutos en el proyecto RELESSER. En esta línea, en un artículo recientemente publicado, se valida un *score* de estimación de riesgo de infección grave, desarrollado a partir del análisis de infecciones de la cohorte RELESSER, al que se ha denominado *SLE Severe Infection Score* (SLESIS), en la cohorte de LES del University College of London<sup>30</sup>. En la estadística ROC, el valor predictivo de SLESIS resultó mayor cuando se aplicó justo antes de la infección que cuando se hizo al diagnóstico de la enfermedad (AUC 0,79 versus 0,63). Aún por validar prospectivamente, SLESIS puede revelarse como una herramienta útil en la evaluación del riesgo de infección asociado al LES.

Juntamente con el registro portugués, el Reumapt, se realizó una validación externa de los criterios diagnósticos SLICC-2012 sobre un total 2.055 pacientes. Los criterios propuestos por el grupo SLICC resultaron más sensibles que los criterios ACR 1997 (93,2% versus 85,6%), siendo esta diferencia aún mayor en los pacientes con menos de 5 años de evolución<sup>31</sup>.

Se ha llevado a cabo también un estudio comparativo de comorbilidad entre RELESSER y el Registro de pacientes con síndrome de Sjögren de la SER, aprovechando la circunstancia de que ambos registros, iniciativa del grupo EAS-SER, comparten idénticas definiciones de diferentes comorbilidades y comparten también gran parte de los investigadores. Se comprobó que, con excepción del riesgo de linfoma, notoriamente mayor en pacientes con síndrome de Sjögren primario, los pacientes con síndrome de Sjögren primario en seguimiento activo acumularon menos comorbilidades graves que los pacientes con LES en la misma circunstancia, con OR ajustadas de infección y de eventos CV de 0,62 (0,44-0,86) y 0,57 (0,35-0,92), respectivamente<sup>32</sup>.

### Limitaciones del registro de lupus de la Sociedad Española de Reumatología en su fase transversal

Hasta la fecha se han analizado los resultados de la fase transversal del registro (RELESSER-T), con variables acumuladas y valoración de actividad en la última visita de cada paciente, de manera retrospectiva. RELESSER-T adolece, por tanto, de las limitaciones inherentes a todo estudio retrospectivo, en términos de posibilidad de pérdida de información, etc.

Adicionalmente, con la excepción de las variables referentes a daño acumulado, que sí fueron fechadas, las manifestaciones acumuladas del LES y sus tratamientos no fueron ubicadas en el tiempo, con lo que las asociaciones descritas deben ser contempladas con precaución a la hora de establecer causalidad. La elevada «n» del registro favorece, eso sí, la verosimilitud de las asociaciones encontradas en la mayoría de los casos.

Finalmente, es preciso señalar que la inclusión de los pacientes no fue aleatoria. Si bien se solicitó a los centros involucrados que incluyeran el máximo número posible de pacientes, no se puede garantizar completamente la representatividad de la muestra, al no disponerse de datos acerca de los pacientes finalmente no incluidos. Una posibilidad razonable sería que una tendencia a incluir más pacientes en seguimiento, en detrimento de los fallecidos, pudiera haber provocado un sesgo hacia pacientes menos graves.

### El futuro del registro de lupus de la Sociedad Española de Reumatología

Otros muchos análisis sobre la fase transversal del registro (RELESSER-T) están en curso, pero el futuro científico más prometedor y sólido del proyecto, con el que se pretende minimizar las limitaciones reseñadas en el apartado anterior, está en su fase prospectiva, actualmente en marcha: el RELESSER-PROS. El diseño es el de un estudio longitudinal, con visitas anuales, de una serie de subcohortes de especial interés, derivadas de la fase transversal (LES de inicio, LES incompleto y LES clínicamente quiescente-serológicamente activo), con sus correspondientes grupos control, ajustados para edad y sexo, de seguimiento paralelo. Este último aspecto supone una novedad respecto al diseño habitual de los estudios prospectivos realizados hasta la fecha en LES, con la potencialidad de obtener resultados más robustos a la hora de analizar los subgrupos de enfermedad en seguimiento. El objetivo primario de RELESSER-PROS es analizar factores predictivos de pronóstico desfavorable. Las medidas de desenlace serán el daño acumulado, la calidad de vida relacionada con la salud e impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes, hospitalización y mortalidad. La inclusión de múltiples *Patient Reported Outcomes* en el seguimiento permitirá contemplar, con particular detalle, la perspectiva del paciente y contribuir a su validación, otra característica distintiva del proyecto RELESSER-PROS.

### Conclusiones

RELESSER ha supuesto un cambio cualitativo relevante en la investigación cooperativa de los reumatólogos españoles en el área del LES, permitiendo un conocimiento detallado de las características clínicas de la enfermedad en nuestro entorno, su manejo y sus desenlaces. Asimismo, los múltiples análisis llevados a cabo hasta la fecha han aportado nuevos conocimientos sobre la enfermedad, útiles para toda la comunidad científica, que no hubieran sido posibles sin una herramienta tal como un amplio registro multicéntrico, tutelado por los metodólogos de la UI/SER.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con esta revisión narrativa.

### Agradecimientos

A los miembros de la Unidad de Investigación de la SER y a todos los investigadores que han intervenido en la fase transversal de RELESSER. A la industria farmacéutica (GSK, Roche, Novartis y UCB) que, a través de la Fundación de la SER, ha financiado una parte importante del proyecto.



## Anexo 1. Investigadores del registro RELESSER en su fase transversal

J. López-Longo, M. Galindo-Izquierdo, J. Calvo-Alén, V. del Campo, A. Olivé-Marqués, S. Pérez-Vicente, A. Fernández-Nebro, M. Andrés, C. Erausquin, E. Tomero, L. Horcada, E. Uriarte, M. Freire, C. Montilla, A. Sánchez-Atrio, G. Santos, A. Boteanu, E. Díez-Álvarez, J. Narváez, R. Blanco-Alonso, V. Martínez-Taboada, L. Silva-Fernández, E. Ruiz-Lucea, J.L. Andreu, J.Á. Hernández-Berriain, M. Gantes, B. Hernández-Cruz, J. Pérez-Venegas, M. Rodríguez-Gómez, A. Zea, M. Fernández-Castro, Á. Pecondón-Español, C. Marras, M. Ibáñez-Barceló, G. Bonilla, V. Torrente-Segarra, I. Castellví, J.J. Alegre, J. Calvet, J.L. Marengo, E. Raya, T. Vázquez, V. Quevedo, S. Muñoz-Fernández, M. Rodríguez-Gómez, J. Ibáñez, O. Fernández-Berrizbeitia, J.Á. Hernández-Berriain, M. Gantes, L. Expósito, B. Hernández-Cruz, P. Carreira, G. Bonilla, M. Moreno, P.G. de la Peña, M.Á. Aguirre, T.C. Salman-Monte, A. Riveros Frutos, B. Tejera, T. Cobo-Ibáñez, F. Sánchez-Alonso, R. Melero-González, T. Otón-Sánchez, M.J. García-Yebenes, R. Menor-Almagro, C. Mouriño, C. Fito-Manteca, C. Galisteo, J. Manero, A. Lois-Iglesias, E. Valls-Pascual, S. Manrique-Arija, E. Ucar, H. Borrell, E. Salgado.

## Bibliografía

- Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yebenes MJ, et al. Grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER); Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (UI-SER). National registry of patients with systemic lupus erythematosus of the Spanish Society of Rheumatology: Objectives and methodology. *Reumatol Clin*. 2014;10:17–24.
- Lu LJ, Wallace DJ, Navarra SV, Weisman MH. Lupus registries: Evolution and challenges. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:224–45.
- Villa-Blanco I, Calvo-Alén J. Utilizing registries in systemic lupus erythematosus clinical research. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8:353–60.
- Urowitz MB, Gladman DD. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: The University of Toronto lupus clinic experience. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:211–21.
- González LA, Toloza SM, McGwin G Jr, Alarcón GS. Ethnicity in systemic lupus erythematosus (SLE): Its influence on susceptibility and outcomes. *Lupus*. 2013;22:1214–24.
- Gliklich RE, Dreyer NA, Matchar D, Samsa G. Duke Evidence-based Practice Center Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide. *AHRQ Pub*. 2007;1–219.
- Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER) analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24:720–9.
- Cervera R, Rúa-Figueroa I, Gil-Aguado A, Sabio JM, Palarés L, Hernández-Pastor LJ, et al. Direct cost of management and treatment of active systemic lupus erythematosus and its flares in Spain: The LUCIE Study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213:127–37.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1296–304. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213.
- Rúa-Figueroa I, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology) Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e267.
- Galindo-Izquierdo M, Rodríguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Olivé A, et al. RELESSER Group, from Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER) characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Registry of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2891.
- Katz JD, Senecal JL, Rivest C, Goulet JR, Rothfield N. A simple severity of disease index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1993;2:119–23.
- Moroni G, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Messa P, Ponticelli C. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2531–9.
- Ichinose K, Kitamura M, Sato S, Eguchi M, Okamoto M, Endo Y, et al. Complete renal response at 12 months after induction therapy is associated with renal relapse-free rate in lupus nephritis: A single-center, retrospective cohort study. *Lupus*. 2019;28:501–9.
- Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo Izquierdo M, et al. RELESSER Study Group Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: Data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:280.
- Pego-Reigosa JM, Lois-Iglesias A, Rúa-Figueroa I, Galindo M, Calvo-Alén J, de Uña-Álvarez J, et al. Relationship between damage clustering and mortality in systemic lupus erythematosus in early and late stages of the disease: Cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1243–50.
- Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, de Uña-Álvarez J, Balboa-Barreiro V, López-Longo FJ, et al. RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER) and the Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER) Relationship between damage and mortality in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Cluster analyses in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:1025–9.
- Pego-Reigosa J, Lois-Iglesias A, Mouriño-Rodríguez C, López Longo FJ, Galindo Izquierdo M, Calvo-Alén J, et al. Chronological analysis of damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: Results from the Spanish Registry of Patients with SLE of the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER) [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68 Suppl 10.
- Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, et al. RELESSER Group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER) Systemic lupus erythematosus in Spanish males: A study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017;26:698–706.
- Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rúa-Figueroa I, Sánchez-Alonso F, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER) and the Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER) Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: A comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:1047–55.
- Hernández Cruz B, Alonso F, Calvo Alén J, Pego-Reigosa JM, Lopez-Longo J, Galindo-Izquierdo M, et al. Differences in clinical manifestations and increased severity of systemic lupus erythematosus between two groups of Hispanics: European Caucasians versus Latin American mestizos (data from the RELESSER registry). *Lupus*. 2020;29:27–36.
- Fernández-Nebro A, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. EAS-SER (Systemic Diseases Study Group of Spanish Society of Rheumatology) cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A Nationwide Study in Spain from the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1183.
- Toloza SM, Uribe AG, McGwin G Jr, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. LUMINA Study Group Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3947–57, 1.
- Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012;176:708–19.
- Rúa-Figueroa I, López-Longo J, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, del Campo V, Olivé-Marqués A, et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:38–45.
- Rúa-Figueroa I, López-Longo F, del Campo V, Galindo-Izquierdo M, Uriarte E, Torre-Cisneros J, et al. Bacteremia in systemic lupus erythematosus patients from RELESSER: Risk factors, clinical and microbiological characteristics and outcomes. *J Rheumatol*. 2020;47:234–40.
- Cobo-Ibáñez T, Urruticoechea-Arana A, Rúa-Figueroa I, María A, Martínez M, Ovalles-Bonilla JG, et al. Hormonal dependence and cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:216–24.
- Hicks BM, Filion KB, Yin H, Sakr L, Udell JA, Azoulay L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: Population-based cohort study. *BMJ*. 2018;24:363, k4209.
- Torrente-Segarra V, Salman-Monte TC, Rúa-Figueroa I, Pérez-Vicente S, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. RELESSER Study Group of the Spanish Society of Rheumatology (SER); Study Group of Systemic Autoimmune Diseases of the SER (EAS-SER) Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34 Suppl 96:S40–7.
- Tejera Segura B, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, del Campo V, Wincup C, Isenberg D, et al. Can we validate a clinical score to predict the risk of severe infection in patients with systemic lupus erythematosus? A longitudinal retrospective study in a British cohort. *BMJ Open*. 2019;14:e028697.
- Inés L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, et al. Rheumatic diseases registry of the Portuguese Society of Rheumatology; Registry of systemic lupus erythematosus patients of the Spanish society of rheumatology. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1180–5.
- Rúa-Figueroa I, Fernández Castro M, Andreu JL, Sanchez-Piedra C, Martínez-Taboada V, Olivé A, et al. Sjogren's syndrome and relesseser researchers and EAS-SER Group comorbidities in patients with primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus: A comparative registries-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:38–45.