

Daño acumulado crónico asociado a recaídas hematológicas en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Julian Sanchez-Bautista; Jefferson Moreno-Cedeno; Yeison Santamaria-Alza; Tomas Urrego-Callejas; Fabian Jaimes-Barragan; Gloria Vasquez.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Hasta el 60% de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) presentan manifestaciones hematológicas en algún momento de la enfermedad y se desconoce el aporte de estas al daño crónico acumulado. En el presente estudio se busca determinar la asociación de las recaídas hematológicas y el cambio en los puntajes de daño acumulado crónico.

MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte retrospectiva que incluyó pacientes con LES que ingresaron al Hospital San Vicente Fundación en Medellín, Colombia, entre el año 2012 y el 2019. El desenlace primario fue el cambio en el puntaje del Slicc Damage Index (SDI) debido a recaída hematológica y se realizó regresión lineal simple, modelo ANCOVA, usando como covariable el valor de SDI basal y luego se realizó ajuste para variables confusoras con regresión lineal múltiple.

RESULTADOS

Se incluyeron 327 pacientes en el estudio. El 27.5% de los pacientes tuvo recaída hematológica y la diferencia en el SDI entre la segunda y la primera visita tuvo una media de 0.321 (DE 0.77). Los pacientes con recaída hematológica tuvieron mayor delta del SDI comparado con aquellos sin esta manifestación (0,53 vs 0,24 puntos; $p=0,0028$). En el modelo ANCOVA se encontró un cambio en el SDI de 0,29 (IC 95% = 0,10 – 0,47) y en la regresión lineal múltiple fue 0,25 (IC 95% = 0,05 – 0,44).

CONCLUSIÓN

Se describe por primera vez la asociación entre la presencia de recaídas hematológicas y un mayor cambio en el índice de daño acumulado crónico, aumentándose 0,25 puntos en el puntaje SDI cuando la recaída está presente. Estos hallazgos conducen a una mayor atención a este tipo de recaídas, con el potencial de implementar estrategias de detección temprana o terapéuticas diferentes a las actuales con el fin de disminuir el daño a largo plazo.

Palabras clave:

Lupus Eritematoso Sistémico, Daño, Manifestación hematológica

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune potencialmente fatal, en la que se producen auto-anticuerpos y se genera daño irreversible en diferentes órganos, disminuyendo la calidad y expectativa de vida[1]. La forma más característica del curso clínico del LES es la de recaídas-remisión. En estudios previos se ha determinado que hasta el 40,8% de los pacientes con LES tienen alguna recaída durante el curso de su enfermedad [2].

Hasta el 60% de los pacientes con LES presentan afectación hematológica en algún momento de la enfermedad. Las más frecuentemente identificadas son la anemia, la linfopenia y la trombocitopenia [3]. Dichas manifestaciones están bien descritas como componentes de actividad de la enfermedad, sin embargo, no se conoce su aporte al daño acumulado crónico en estos pacientes.

El daño crónico en LES refleja los cambios irreversibles que ocurren como resultado de la enfermedad misma, su tratamiento o las comorbilidades asociadas. La evaluación de este se cuantifica con el índice del Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) o SDI, el cual es un instrumento validado que documenta el daño crónico que ha estado presente por al menos 6 meses desde el desarrollo de la enfermedad[4]. El SDI consiste en 39 ítems que cubre 12 sistemas, pero llamativamente el compromiso hematológico no puntúa para daño en los pacientes con LES.

Asimismo, la asociación entre el compromiso hematológico agudo y el deterioro orgánico a largo plazo no se ha estudiado en estos pacientes. Por lo anterior, en el presente estudio se busca determinar la prevalencia del componente hematológico en los episodios de recaídas y la asociación de este y su tratamiento con el cambio en los puntajes de daño acumulado crónico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional de cohorte retrospectiva

Contexto

Se realizó la captación de pacientes con cumplimiento de criterios clasificatorios para Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (ACR 1997, SLICC 2012 o ACR/EULAR 2019), en el Hospital San Vicente Fundación desde el año 2012 al año 2019. La recolección de datos se realizó entre 2019 y 2020 mediante revisión de historias clínicas electrónicas.

Participantes

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico de LES, con al menos dos valoraciones, con una diferencia mínima de tres meses entre ambas. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico previo de enfermedad mixta del tejido conectivo, mujeres

embarazadas y aquellos que tuvieron pérdida de datos en las variables de desenlace o exposición de más del 20%.

Variables

El desenlace primario fue el cambio en el puntaje del SLICC Damage Index (SDI) definido como la diferencia del SDI entre la visita final y la inicial. Se evaluó como variable de exposición la presencia de recaída hematológica definida como empeoramiento de las manifestaciones hematológicas preexistentes o la aparición de una nueva alteración de este sistema que demanda una intervención terapéutica específica. Las variables confusoras fueron el número de recaídas, el puntaje basal del SDI, la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI 2K, el uso crónico de esteroides, la dosis diaria de esteroides, y el antecedente de pulsos de esteroides[5].

Fuentes de datos

Se realizó revisión de historias clínicas y con aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión se diligenció una base de datos anonimizada.

Sesgo

Para el control del sesgo de selección, del total de pacientes que habían ingresado al hospital en el periodo evaluado, se realizó un muestreo aleatorio simple que permitió la selección de los participantes. Para el control de sesgo de información, se tomó de forma aleatoria el 10% de los datos recolectados y se corroboró la información diligenciada en la base de datos con la historia clínica electrónica. Se realizó entrenamiento dirigido en el personal de recolección de datos para una captación uniforme y adecuada.

Tamaño de muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra teniendo en cuenta los siguientes parámetros: error de tipo alfa del 0.05%, poder del 80%, razón entre los pacientes sin y con alteración hematológica de 1:3, media de SDI (SLICC Damage Index) en pacientes con alteraciones hematológicas de 1 (DE: 1.25), media de SDI en pacientes sin alteraciones hematológicas de 0.64 (DE: 1.01) y diferencia de medias de SDI de 0.36[3]. El valor de tamaño de muestra calculado fue de 324 de los cuales 216 correspondían a pacientes con alteración hematológica y 108 a pacientes sin alteración hematológica.

Métodos estadísticos

Análisis descriptivo:

Las variables cuantitativas se expresaron en medidas de tendencia central y dispersión según la distribución. Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas.

Análisis de asociación

Se realizó una regresión lineal simple entre la variable de desenlace (delta de SDI) y la variable de exposición (recaídas hematológicas). Se ejecutó modelo ANCOVA usando como covariable el valor de SDI basal y luego se llevó a cabo un ajuste usando las variables confusoras con regresión lineal múltiple. Se realizó evaluación del modelo mediante la determinación de los supuestos de linealidad, homogeneidad, homocedasticidad, colinealidad y distribución de los residuales (apéndice suplementario). Al no cumplirse el supuesto de normalidad, se optó por la realización de un modelo lineal generalizado con error estándar tipo Huber-White[6].

Software

El análisis de los datos se realizó con el *software* Stata V12.0 y R-Studio V4.0.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario San Vicente Fundación en concordancia con la legislación actual.

RESULTADOS

Descripción población de estudio

De un total de 2479 historias clínicas de pacientes con diagnóstico CIE-10 de LES, se excluyeron 2007 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión, dejando un total de 472 elegibles a los cuales se les realizó muestreo aleatorio simple para escoger a los 327 que finalmente fueron incluidos en el estudio (Figura 1).

Características de la población evaluada

Se evaluaron 327 ingresos hospitalarios. De estos, el 92.4% de los pacientes eran de sexo femenino, el 74% residía en área urbana y la media de edad fue de 28.5 años (DE 11.9 años). La media de duración de la enfermedad fue de 62 meses (DE 54.7 meses) y la media de recaídas previas por paciente fue de 3.8 (DE 2.2 recaídas). El 43.1% (n=141) tenía hipertensión arterial, el 24.1% (n=79) falla renal crónica, el 16.2% (n=53) hipertensión pulmonar y el 12.8% (n=42) síndrome anti-fosfolípido. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 5 meses (RIQ 4-10) (Tabla 1).

La media de actividad de la enfermedad calculada con la herramienta SLEDAI 2K, fue de 8.3 puntos (DE 9.0 puntos). El 89.3% (n=292) de los pacientes usaba esteroides en forma crónica, con una dosis diaria media de esteroide de 17.2 mg equivalente de prednisolona (DE 14.7 mg), y con una dosis media acumuladas de esteroide endovenoso de 1868 mg equivalentes de metilprednisolona (DE 894 mg). Otras terapias farmacológicas utilizadas en las recaídas previas o

al inicio de la enfermedad fueron en orden de frecuencia: antimaláricos (70.3%), ciclofosfamida (62.3%), micofenolato mofetilo (42,2%), azatioprina (19.5%) y rituximab (14.9%).

Un 27.5% de los pacientes tuvieron recaída hematológica; en la Figura 2 se muestra la frecuencia de cada tipo específico de compromiso en este dominio (anemia hemolítica, leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, microangiopatía trombótica, síndrome de activación del macrófago y/o adenopatías). Se encontró una media de hemoglobina de 11.1 mg/dL (DE 2.6 mg/dL), una mediana de conteo leucocitario de 6450 cel/mm³ (RIQ 4800 – 9200 cel/mm³), con una media de número total de neutrófilos de 5415 cel/mm³ (DE 3903 cel/mm³), una media de número total de linfocitos de 1554 cel/mm³ (DE 1480 cel/mm³), y una media de recuento de plaquetas de 246229 cel/mm³ (DE 130437 cel/mm³).

Cambio en el índice de daño debido a recaída hematológica

La diferencia en el SLICC damage index (SDI) entre la segunda y la primera visita tuvo una media de 0.321 (DE 0.77). Los pacientes con recaída hematológica tuvieron mayor delta del SDI comparado con aquellos sin este tipo de manifestación, con un valor de p de la comparación menor a 0,05 (0,53 vs 0,24 puntos; p=0,0028). Cuando se evalúa por separado el delta del SDI por cada tipo de recaída, se encontró que la microangiopatía trombótica y la leucopenia fueron las manifestaciones que más aumentaron el daño, mientras que las adenopatías y el síndrome de activación del macrófago fueron las que menos lo incrementaron (Figura 3).

Resultados principales

Se realizó una regresión lineal simple entre la variable dependiente (delta de SDI) y la variable de exposición (recaída hematológica), encontrando un coeficiente beta de 0,29. Posteriormente se realizó un modelo ANCOVA usando el valor de SDI basal como covariable con un coeficiente de 0,29. Se ejecutó regresión lineal múltiple ajustado por variables confusoras y se obtuvo un coeficiente de 0,25. En los diagnósticos de regresión el único supuesto que no se cumplió fue el de normalidad (Anexo 1). Por lo anterior se verificó la asociación con un modelo lineal generalizado, ajustando por las mismas variables confusoras y se encontró un coeficiente para recaídas hematológicas de 0,25 (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En este estudio se evidenció que los pacientes con LES y recaídas hematológicas presentaron un mayor daño acumulado crónico orgánico medido por SDI, en comparación con pacientes sin este tipo de recaída. Se estima que una recaída hematológica aumentaría en 0,25 el valor del SDI. Asimismo, los pacientes con manifestaciones hematológicas graves como la microangiopatía trombótica y frecuentes como la leucopenia, presentaron un SDI mayor en el seguimiento realizado. La asociación entre las recaídas hematológicas y el delta del daño acumulado crónico encontrado se mantuvo independiente del ajuste por número de recaídas previas, el puntaje basal del SDI, la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI 2K, el uso crónico de esteroides, la dosis diaria de esteroides previa, y el antecedente de uso de pulsos de esteroides. Es

importante resaltar que el puntaje de SDI no tiene ítems del dominio hematológico, por lo que este hallazgo no es el resultado del daño hematológico *per se*.

En un estudio multicéntrico en Europa realizado por Yavuz y colaboradores, se encontró a la linfopenia como un factor de riesgo para tener un mayor daño orgánico acumulado [7]. Por otro lado, en el presente estudio se determinó que la recaída hematológica, que incluyó linfopenia, aumenta la probabilidad de tener más daño orgánico acumulado crónico, siendo esta la primera vez que se documenta dicha asociación en la literatura.

La razón por la cual las recaídas hematológicas causan aumento del daño no es del todo clara. La linfopenia se ha asociado con compromiso de sistema nervioso central lo cual causa gran morbilidad, además también se ha encontrado como un factor de riesgo para infecciones graves lo que dificulta el manejo adecuado de las recaídas y permite que la enfermedad produzca más daño de órgano. También, cuando hay actividad del LES, al ser un proceso inflamatorio, causa lesión en los tejidos, lo que se traduce en aumento del daño[8]–[10].

Aunque es ampliamente conocido que los tratamientos usados para la enfermedad aumentan el daño crónico y para el tratamiento de recaídas hematológicas es común usar glucocorticoides a altas dosis, el daño acumulado aumenta independientemente del tratamiento como se demostró posterior al ajuste por el uso crónico de esteroides [4].

También se han descrito factores asociados con el aumento del daño, como la hipocomplementemia y la positividad de anticuerpos antifosfolípidos[5], [11]–[13]. En los pacientes con alteraciones hematológicas debidas a LES es muy frecuente que se encuentre disminución de las fracciones del complemento y títulos positivos de los anticuerpos antifosfolípidos, lo cual podría explicar en cierta medida que las recaídas hematológicas sean responsables de aumentar el daño crónico. Sin embargo, a pesar de que se ha demostrado que otras manifestaciones aumenten el daño, con estos resultados debe considerarse las recaídas hematológicas como una entidad independiente predictora de daño crónico acumulado.

En el estudio realizado por Bruce y colaboradores se observó que los pacientes con mayor SDI tenían una mayor probabilidad de muerte[13]; lo que le confiere mayor relevancia clínica al concepto de la recaída hematológica como una urgencia terapéutica en LES o un factor de mal pronóstico para la enfermedad.

Como fortaleza del estudio tenemos la robustez en los métodos estadísticos utilizados y la consistencia de los hallazgos con diversos modelos de ajuste. Adicionalmente, se contó con un tamaño de muestra con un poder adecuado para el estudio de la hipótesis pre-establecida.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se considera su naturaleza retrospectiva y los potenciales errores de clasificación derivados de esta. Por otra parte, su condición de observacional hace imposible descartar la confusión residual; sin embargo, para mitigar esta se realizó ajuste por variables confusoras. Igualmente, dado que el hospital del estudio es un centro de referencia de enfermedades reumatológicas, no es posible descartar un sesgo de selección

como explicación parcial de nuestros hallazgos. Por otro lado, los resultados de nuestro estudio pueden no ser generalizables a todos los pacientes con LES, puesto que la mayoría de los pacientes colombianos son de raza mestiza. Como ya fue observado en la cohorte LUMINA, es claro el impacto de la raza en desenlaces como actividad de la enfermedad, daño acumulado, y mortalidad [14], [15].

En conclusión, se describe por primera vez la asociación entre la presencia de recaídas hematológicas y un mayor cambio en el índice de daño acumulado crónico. Estos hallazgos deberían conducir a una mayor atención a las recaídas hematológicas, con el potencial de implementar estrategias para disminuir el daño a largo plazo. Sin embargo, se requieren más estudios para validar los presentes resultados en diferentes poblaciones tales como pacientes de centros de baja complejidad, o de otras razas, entre otros.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] B. A. Pons-Estel *et al.*, "First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PAN," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 77, no. 11, pp. 1549–1557, Nov. 2018.
- [2] Y. Miyawaki *et al.*, "Progressive reduction of serum complement levels: a risk factor for relapse in patients with hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus.," *Lupus*, vol. 27, no. 13, pp. 2093–2100, Nov. 2018.
- [3] L. A. González-Naranjo *et al.*, "Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 45, no. 6, pp. 675–683, Jun. 2016.
- [4] L. A. González, Y. Santamaría-Alza, and G. S. Alarcón, "Organ damage in systemic lupus erythematosus," *Rev. Colomb. Reumatol.*, vol. 28, pp. 66–81, Jun. 2021.
- [5] F. Conti *et al.*, "The chronic damage in systemic lupus erythematosus is driven by flares, glucocorticoids and antiphospholipid antibodies: Results from a monocentric cohort," *Lupus*, vol. 25, no. 7, pp. 719–726, 2015.
- [6] B. Zheng and A. Agresti, "Summarizing the predictive power of a generalized linear model," *Stat. Med. Stat. Med*, vol. 19, pp. 1771–1781, 2000.
- [7] S. Yavuz *et al.*, "Lymphopenia as a risk factor for neurologic involvement and organ damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: A multi-center observational study," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 50, no. 6, pp. 1387–1393, Dec. 2020.
- [8] S. Yavuz *et al.*, "Lymphopenia as a risk factor for neurologic involvement and organ damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: A multi-center observational study," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 50, no. 6, pp. 1387–1393, Dec. 2020.
- [9] H. H. Yu, L. C. Wang, J. H. Lee, C. C. Lee, Y. H. Yang, and B. L. Chiang, "Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients," *Rheumatology (Oxford).*, vol. 46, no. 9, pp. 1492–1494, Sep. 2007.
- [10] J. Merayo-Chalico *et al.*, "Lymphopenia as risk factor for development of severe

- infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study," *QJM An Int. J. Med.*, vol. 106, no. 5, pp. 451–457, May 2013.
- [11] M. W. P. Tsang-A-Sjoe, I. E. M. Bultink, M. Heslinga, and A. E. Voskuyl, "Both prolonged remission and Lupus Low Disease Activity State are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus," *Rheumatology (Oxford)*., vol. 56, no. 1, pp. 121–128, Jan. 2017.
- [12] W. Raymond, G. Eilertsen, and J. Nossent, "Hypocomplementemia as a Risk Factor for Organ Damage Accrual in Patients with Systemic Lupus Erythematosus," *J. Immunol. Res.*, vol. 2018, 2018.
- [13] I. N. Bruce *et al.*, "Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 74, no. 9, pp. 1706–1713, 2015.
- [14] G. S. Alarcón *et al.*, "Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort," *Lupus*, vol. 8, no. 3, pp. 197–209, 1999.
- [15] G. S. Alarcón *et al.*, "Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, no. 9, pp. 1168–1174, 2006.

Figura 1: diagrama de flujo selección de muestra de pacientes participantes en el estudio

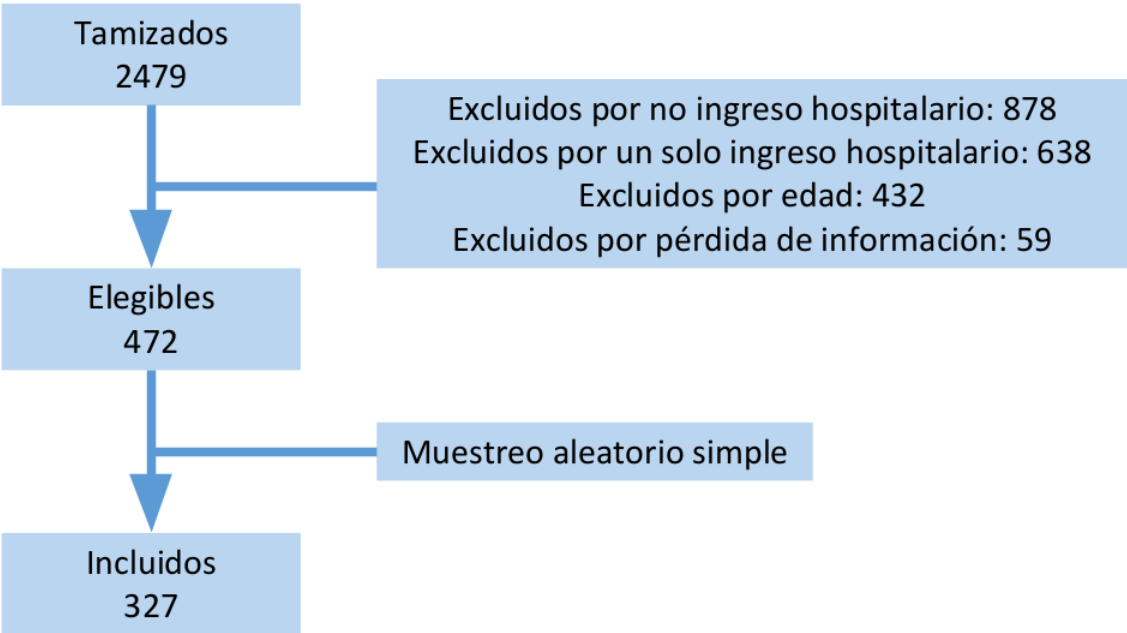


Tabla 1: características basales de la población

Variable	Total n= 327	Pacientes con recaída hematológica n=90	Pacientes sin recaída hematológica n=237
Edad/años (X, DE)	28,5 (11,9)	28.1 (10,6)	28,7 (12,3)
Sexo (n, %)			
Mujer	302 (92,3)	82 (91,1)	220 (92,8)
Hombre	25 (7,6)	8 (8,8)	17 (7,1)
Residencia (n, %)			
Rural	85 (26)	15 (16,6)	70 (29,5)
Urbano	242 (74)	75 (83,3)	167 (70,5)
Duración de la enfermedad/meses (X, DE)	62 (54,7)	57,8 (42,2)	63,6 (58,7)
Comorbilidades			
Hipertensión arterial (n, %)	141 (43,1)	37 (41,1)	104 (43,8)
Hipertensión pulmonar (n, %)	53 (16,2)	7 (7,8)	46 (19,4)
Síndrome anti-fosfolípido (n, %)	42 (12,8)	15 (16,6)	27 (11,3)
Falla renal crónica (n, %)	79 (24,1)	20 (22,2)	59 (24,8)
Síndrome de Sjögren (n, %)	14 (4,2)	3 (3,3)	11 (4,6)
Artritis reumatoide (n, %)	1 (0,3)	0	1 (0,4)
Número de recaídas (X, DE)	3,8 (2,2)	2,9 (2,5)	2,7 (2,6)
SLEDAI-2K primer ingreso (X, DE)	8,3 (9)	9,5 (9,8)	7,8 (8,6)
Esteroides crónicos (n, %)	292 (89,3)	83 (92,2)	209 (88,1)
Dosis diaria de esteroide en el último mes en mg en primer ingreso (X, DE)	17,2 (14,7)	21,1 (16,1)	15,7 (13,8)
Antecedente de uso de:			
Azatioprina (n, %)	64 (19,5)	21 (23,3)	43 (18,1)
Micofenolato (n, %)	138 (42,2)	36 (40)	102 (43)
Ciclofosfamida (n, %)	204 (62,3)	62 (68,8)	142 (60)
Metotrexate (n, %)	7 (2,1)	1 (1,1)	6 (2,5)
Antimaláricos(n, %)	230 (70,3)	61 (67,7)	169 (71,3)
Hemograma:			
Leucocitos cel/mm ³ (M, RIQ)	6450 (4800 – 9200)	5950 (3700 – 9300)	6670 (5100 – 9200)
Neutrófilos cel/mm ³ (X, DE)	5415 (3903)	5892 (4899)	5235 (3445)
Linfocitos cel/mm ³ (X, DE)	1554 (1480)	979 (563)	1772 (1652)
Eosinófilos cel/mm ³ (X, DE)	71,8 (142)	56,8 (157)	77 (157)

Basófilos cel/mm ³ (X, DE)	10,1 (40)	5 (21,2)	12,1 (45)
Monocitos cel/mm ³ (X, DE)	492 (313)	460 (261)	504 (330)
Hemoglobina mg/dL (X, DE)	11,1 (2,6)	10,2 (2,9)	11,4 (2,3)
Plaquetas cel/mm ³ (X, DE)	246229 (130437)	191355 (126195)	267067 (126145)
Tratamiento:			
Esteroides (n, %)	300 (91,7)	81 (90)	219 (92,4)
Dosis diaria esteroide oral en mg (X, DE)	18 (15)	26,7 (18,1)	14,7 (12,2)
Pulsos de esteroide (n, %)	37 (11,3)	26 (28,8)	11 (4,6)
Ciclofosfamida (n, %)	53 (16,2)	20 (22,2)	33 (13,9)
Inmunoglobulina (n, %)	13 (3,9)	9 (10)	4 (1,69)
Azatioprina (n, %)	51 (15,6)	8 (8,8)	43 (18,1)
Micofenolato (n, %)	122 (37,3)	26 (28,8)	96 (40,5)
Metotrexate (n, %)	4 (1,2)	1 (1,11)	3 (1,27)
Antimaláricos (n, %)	219 (66,9)	53 (58,8)	166 (70)
Rituximab (n, %)	7 (2,1)	5 (5,5)	2 (0,8)
Desenlace:			
Delta de SDI (M, RIQ)	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)
SDI inicial (M, RIQ)	1 (0 – 2)	1 (0 – 3)	1 (0 – 2)
SDI final (M, RIQ)	1 (0 – 3)	2 (0 – 4)	1 (0 – 3)

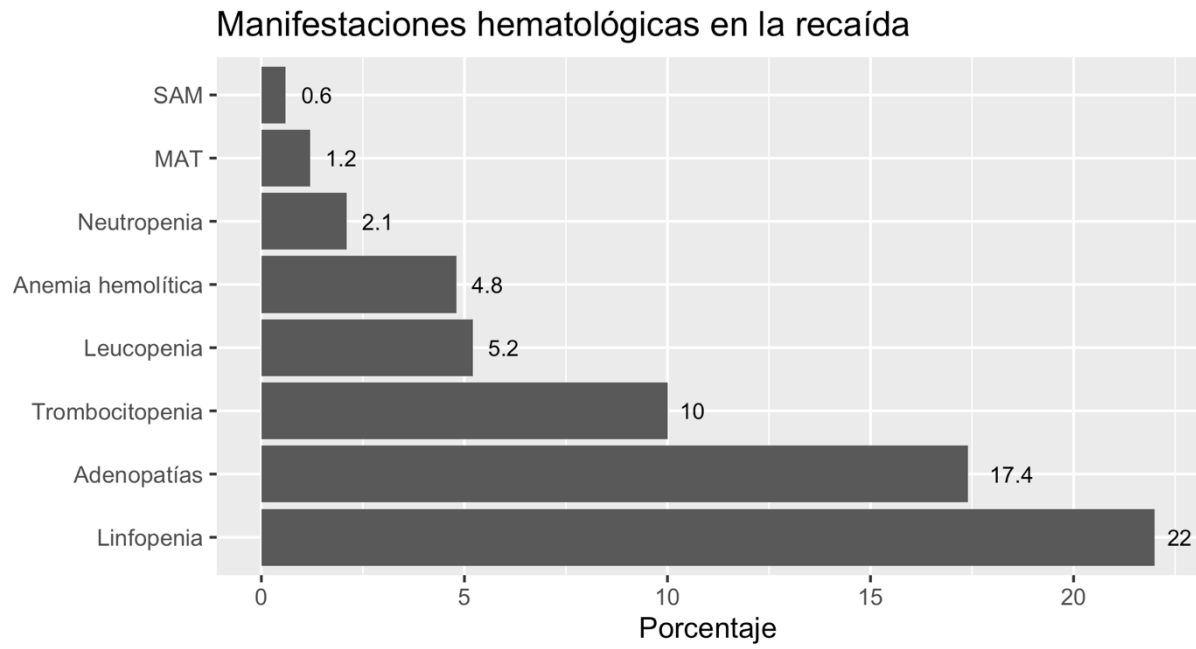
X: media, DE: desviación estándar, M: mediana, RIQ: rango intercuartílico, mg: miligramos, SDI: SLICC damage index, SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.

Tabla 2: asociación entre recaídas hematológicas y delta de daño medido por SDI

Método	Coefficiente	IC 95%	p
Regresión lineal simple	0,29	0,10 – 0,47	0,002
Regresión lineal múltiple*	0,25	0,05 – 0,44	0,011
<i>Modelo lineal generalizado*</i>	0,25	0,05 – 0,44	0,010

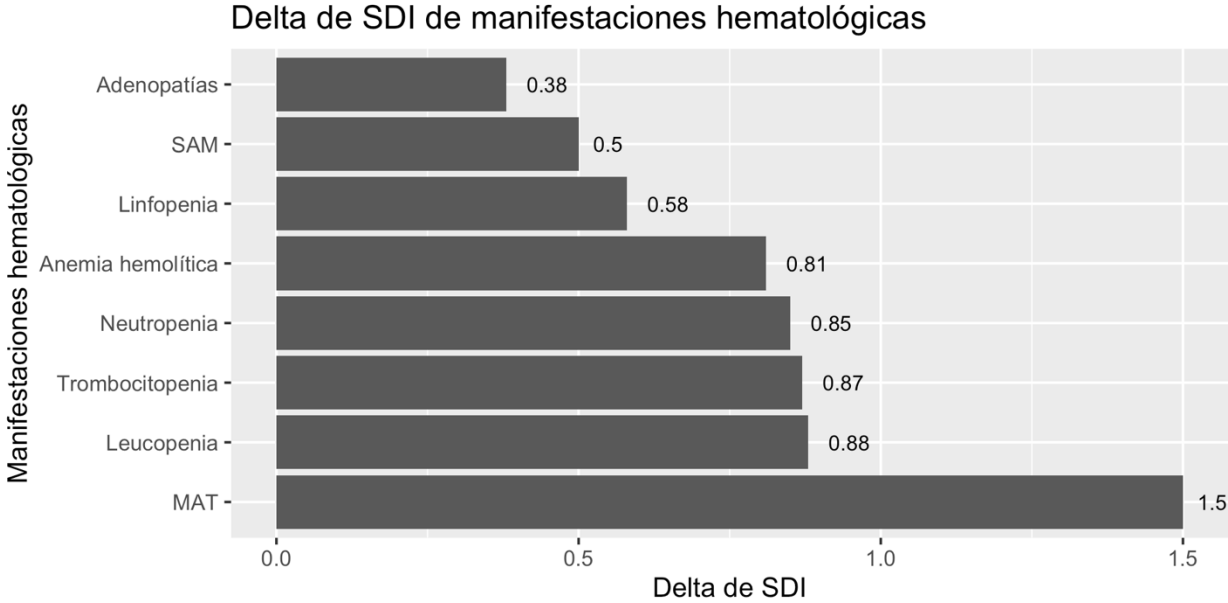
*Ajustado por número de recaídas, el puntaje basal del SDI, la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI 2K, el uso crónico de esteroides, la dosis diaria de esteroides, y el antecedente de pulsos de esteroides.

Figura 2: frecuencia en porcentajes de tipo específico de recaída hematológica.



SAM: síndrome de activación del macrófago, MAT: microangiopatía trombótica.

Figura 3: Delta de SLICC damage index (SDI) según cada manifestación hematológica.



SAM: Síndrome de activación del macrófago, MAT: Microangiopatía trombótica.

