

# Rendimiento diagnóstico de índices paraclínicos en la diferenciación entre infección y actividad clínica de pacientes con lupus eritematoso sistémico en Medellín, Colombia

**Yeison Santamaría-Alza**

Máster en bioinformática y bioestadística

Área 2.13. Análisis de datos y técnicas de clustering

**Nombre Consultor/a: Daniel Fernández Martínez**

**Nombre Profesor/a responsable de la asignatura: Marc Maceira Duch**

Fecha Entrega: 05 de enero/2021



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

**Licencias alternativas (elegir alguna de las siguientes y sustituir la de la página anterior)**

**A) Creative Commons:**



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-CompartirIgual [3.0 España de Creative Commons](#)



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento [3.0 España de Creative Commons](#)

**B) GNU Free Documentation License (GNU FDL)**

Copyright © AÑO TU-NOMBRE.

Permission is granted to copy, distribute and/or modify this document under the terms of the GNU Free Documentation License, Version 1.3 or any later version published by the Free

Software Foundation; with no Invariant Sections, no Front-Cover Texts, and no Back-Cover Texts.

A copy of the license is included in the section entitled "GNU Free Documentation License".

### **C) Copyright**

© (el autor/a)

Reservados todos los derechos. Está prohibido la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la impresión, la reprografía, el microfilme, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

## FICHA DEL TRABAJO FINAL

<b>Título del trabajo:</b>	<i>Rendimiento diagnóstico de índices paraclínicos en la diferenciación entre infección y actividad clínica de pacientes con lupus eritematoso sistémico en Medellín, Colombia</i>
<b>Nombre del autor:</b>	<i>Yeison Santamaría-Alza</i>
<b>Nombre del consultor/a:</b>	<i>Daniel Fernández Martínez</i>
<b>Nombre del PRA:</b>	<i>Marc Maceira Duch</i>
<b>Fecha de entrega (mm/aaaa):</b>	01/2021
<b>Titulación:</b>	<i>Máster en bioinformática y bioestadística</i>
<b>Área del Trabajo Final:</b>	<i>Área 2.13. Análisis de datos y técnicas de clustering</i>
<b>Idioma del trabajo:</b>	<i>Castellano</i>
<b>Palabras clave</b>	<i>Proteína C reactiva. Velocidad de sedimentación globular. Plaquetas. Linfocito. Neutrófilos. Mortalidad</i>

**Resumen del Trabajo (máximo 250 palabras):** *Con la finalidad, contexto de aplicación, metodología, resultados y conclusiones del trabajo.*

**INTRODUCCIÓN:** El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune con compromiso multisistémico. En la práctica clínica es de vital importancia diferenciar si un paciente presenta recaída de la enfermedad o infección dado que tienen manifestaciones similares, pero, el enfoque terapéutico es diferente, y el tratamiento de uno puede empeorar el otro.

**OBJETIVO:** Determinar el rendimiento diagnóstico de los índices paraclínicos en la diferenciación de infección y actividad clínica de la enfermedad en pacientes con LES de Medellín, Colombia

**METODOLOGÍA:** Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes con lupus eritematoso sistémico que consultaron a un centro de referencia del noroccidente colombiano entre el 2012-2019. Se realizó estadística descriptiva, comparación de grupos, evaluación de la predicción de los índices y análisis de clúster. Se uso el software R versión 4.0.3 y Stata versión 12.0.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 246 sujetos. La edad mediana de los pacientes incluidos fue de 28 años, y de estos el 90.6% correspondió al sexo femenino. La duración mediana de la enfermedad fue de 48 meses. Las manifestaciones más frecuentemente encontradas fueron inmunológicas, hematológicas y mucocutáneas. En cuanto a la variable desenlace el 36.9% tuvieron recaída, el 16.6% tuvieron infección, el 15.4% tuvieron recaída e infección y el 30.8% no

tuvieron ni recaída ni infección. Se realizó comparación de los 17 índices en los 4 grupos de pacientes y encontró que los puntajes eran diferentes entre los grupos. El índice de mejor desempeño para la predicción de infección fue linfocito/C4 con una curva ROC de 0.75 para un punto de corte de 66.7 con una sensibilidad de 60.5% y una especificidad de 80.5%, esto con OR de 0.98 que alcanzó la significancia estadística ( $p < 0.001$ ) y adecuada validez interna (Hosmer-Lemeshow 0.06). En el análisis de clústeres el primer clúster se caracterizó por menores niveles en la mayoría de los índices con mayor prevalencia del desenlace infección y menor prevalencia de recaída.

**CONCLUSIÓN:** De lo múltiples índices evaluados se encontró que aquellos reportados en la literatura con buena capacidad discriminativa no tuvieron buen desempeño en el presente estudio. Se encontró que el índice linfocito/C4 podría diferenciar aquellos pacientes con infección.

**Abstract (in English, 250 words or less):**

**INTRODUCTION:** Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease with multisystem involvement. In clinical practice, it is important to differentiate if a patient has a relapse of the disease or infection since they have similar manifestations, but the therapeutic approach is different, and the treatment of one can worsen the other.

**OBJECTIVE:** To determine the diagnostic performance of the paraclinical indices in the differentiation of infection and clinical activity of the disease in patients with SLE from Medellín, Colombia

**METHODS:** Retrospective cohort study that included patients with systemic lupus erythematosus who consulted a referral center in northwestern Colombia between 2012-2019. Descriptive statistics, group comparison, index prediction evaluation, and cluster analysis were performed. R software version 4.0.3 and Stata version 12.0 were used.

**RESULTS:** 246 subjects were included. The median age of the patients included was 28 years, and of these 90.6% corresponded to the female sex. The median duration of the disease was 48 months. The most frequent manifestations found were immunological, hematological and mucocutaneous. Regarding the outcome, 36.9% had relapse, 16.6% had infection, 15.4% had relapse and infection, and 30.8% had neither relapse nor infection. A comparison of the 17 indices was made in the 4 groups of patients and found that the scores were different between the groups. The best performance index for the prediction of infection was lymphocyte / C4 with a ROC curve of 0.75 for a cut-off point of 66.7 with a sensitivity of 60.5% and a specificity of 80.5%, this with an OR of 0.98 that reached statistical significance ( $p < 0.001$ ) and adequate internal validity (Hosmer-Lemeshow 0.06). In the cluster analysis, the first cluster was characterized by lower levels in most of the indices with a higher prevalence of the infection outcome and a lower prevalence of relapse.

**CONCLUSION:** From the multiple indexes evaluated, it was found that those reported in the literature with good discriminative capacity did not perform well in

the present study. It was found that the lymphocyte / C4 ratio could differentiate those patients with infection.

# Índice

## Contenido

1. Introducción .....	8
1.1. Contexto y justificación del trabajo .....	8
1.1.1. Lupus Eritematoso sistémico .....	8
1.1.2. LES e infección .....	8
1.1.3. Diferenciación entre LES e infección.....	10
1.1.3.1. Índice VSG/PCR .....	10
1.1.3.2. Índice neutrófilo/linfocito .....	11
1.1.3.3. Índice plaqueta/linfocito .....	11
1.1.4. Justificación del trabajo .....	12
1.2. Objetivos .....	13
1.2.1. Objetivo general.....	13
1.2.2. Objetivos específicos .....	13
1.3. Enfoque y método elegido .....	14
1.4. Planificación de tareas.....	15
1.4.1. Tareas .....	15
1.4.2. Calendario.....	15
1.4.3. Hitos.....	15
1.5. Breve resumen de resultados obtenidos.....	16
1.6. Breve descripción de los otros capítulos de la memoria .....	16
2. Materiales y métodos.....	17
2.1.1. Diseño epidemiológico.....	17
2.1.2. Método estadístico .....	18
2.1.2.1. Calibración de los datos .....	18
2.1.2.2. Estadística descriptiva .....	18
2.1.2.3. Análisis de comparación.....	19
2.1.2.4. Evaluación de la predicción de los índices.....	19
2.1.2.5. Análisis de clústers.....	19
2.1.2.6. Software .....	20
3. Resultados.....	20
3.1.1. Calibración de datos .....	20
3.1.2. Estadística descriptiva .....	21
3.1.3. Análisis de comparación.....	23



3.1.4.	Evaluación de la predicción de los índices .....	27
3.1.5.	Análisis de clústeres .....	36
4.	Discusión .....	40
5.	Conclusiones.....	42
6.	Bibliografía.....	42

## Lista de tablas

Tabla 1. Porcentaje de datos faltantes.....	20
Tabla 2. Descripción de la población incluida.....	21
Tabla 3. Comparación de los puntajes de los índices en los 4 grupos de pacientes ....	23
Tabla 4. Curvas ROC, mejor punto de corte, sensibilidad y especificidad de todos los índices para pacientes con solo infección .....	28
Tabla 5. Curvas ROC, mejor punto de corte, sensibilidad y especificidad de todos los índices para pacientes con Infección y recaída.....	28
Tabla 6. Curvas ROC, mejor punto de corte, sensibilidad y especificidad de todos los índices para pacientes sin infección y sin recaída .....	29
Tabla 7. Curvas ROC, mejor punto de corte, sensibilidad y especificidad de todos los índices para pacientes con solo recaída .....	30
Tabla 8. Regresión logística y bondad de ajuste para el desenlace recaída e infección .....	31
Tabla 9. Regresión logística y bondad de ajuste para el desenlace solo infección.....	32
Tabla 10. Regresión logística y bondad de ajuste para el desenlace solo recaída.....	34
Tabla 11. Regresión logística y bondad de ajuste para el desenlace sin infección y sin recaída .....	35
Tabla 12. Comparación de los clústers.....	38

## Lista de figuras

Ilustración 1. Puntaje de los índices ferritina/VSG, ferritina/PCR, ferritina/c3 y ferritina/C4.....	25
Ilustración 2. Puntaje de los índices Linfocito/C3, Linfocito/C4, Neutrófilo/c3 y Neutrófilo/C4 .....	25
Ilustración 3. Puntaje de los índices PCR/C3, PCR/C4, VSG/C3 y VSG/C4 ....	26
Ilustración 4. Puntajes de los índices VSG/PCR, C3/C4, Plaqueta/neutrófilo, Plaqueta/linfocito y Neutrófilo/linfocito .....	26
Ilustración 5. Plot de los clústeres .....	36
Ilustración 6. Dendograma de los clústeres.....	37
Ilustración 7. Validación interna de los clústeres por método Silhouette .....	38

## **1. Introducción**

### **1.1. Contexto y justificación del trabajo**

#### **1.1.1. Lupus Eritematoso sistémico**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune heterogénea caracterizada por autoanticuerpos patogénicos y una respuesta inflamatoria descontrolada. Usualmente afecta más a las mujeres, especialmente aquellas en edad reproductiva, sin embargo, puede ocurrir en cualquier sexo y edad(1).

La gravedad de la enfermedad es diversa, desde síntomas no detectables hasta daño de órgano serios e irreversible que pueden llevar a la muerte. Los órganos afectados y la actividad de la enfermedad es diferente entre individuos y cambia con el progreso de la enfermedad y el tiempo(2), y depende de los cambios se ajusta el tratamiento de esta.

Múltiples anormalidades inmunológicas han sido descritas en el LES. La presentación de autoantígenos por las células presentadoras de antígenos, como células dendríticas y macrófagos a los linfocitos T lleva a la maduración y liberación de citoquinas proinflamatorias. Los linfocitos B se encargan de liberación de autoanticuerpos, los cuales forma complejos inmunes que se depositan en tejidos y causan daño de estos. Además, la regulación a la alta de sistema de interferón tipo I, el cual es estimulado por las células dendríticas, potencia la maduración de células inmunológicas y suprime la diferenciación de linfocitos T reguladores que mantienen la auto-tolerancia(3,4).

#### **1.1.2. LES e infección**

El LES y las infecciones se relacionan de múltiples maneras. Existen variadas hipótesis las cuales teorizan las infecciones como mecanismo de inducción de

autoinmunidad y así mismo de LES(2). Además, es un reto clínico discriminar entre un proceso infeccioso y actividad de la enfermedad en un paciente con fiebre.

Datos epidemiológicos han demostrado que la supervivencia a corto y mediano plazo en los pacientes con LES ha mejorado en las últimas décadas, pero desafortunadamente el pronóstico a largo plazo continúa siendo pobre(5). Notablemente, dentro de las complicaciones a largo plazo un alto porcentaje corresponde a infecciones, siendo la segunda causa de muerte más frecuente después de la enfermedad cardiovascular(6).

Las infecciones en lupus son responsables aproximadamente del 25 al 50% de la mortalidad. La mitad de los pacientes presentarán una infección grave y más del 20% de las hospitalizaciones en LES ocurren por una infección(7). La reacción inmune excesiva puede dañar diferentes órganos, además en el LES la defensa contra virus, bacterias y hongos se altera, secundario a disminución de fagocitosis, reducción de producción de interleuquinas 8 y 12, deficiencia de complemento, quimiotaxis alterada, y cambios en el reconocimiento de membrana; esto aumentando la predisposición a infección(8).

Se han identificado múltiples factores de riesgo en pacientes con LES para presentar infección. Entre ellos está la actividad de la enfermedad, representada como positividad de títulos de anti-ADN de doble cadena, bajos niveles de complemento, nefritis, y leucopenia. Además, también se ha identificado como riesgo el tratamiento con dosis de esteroides equivalentes a 7.5 mg al día de prednisolona y regímenes de altas dosis de ciclofosfamida(9,10). Múltiples estudios han mostrado que las infecciones, que pueden ir desde leves a graves, están asociadas con el puntaje SLEDAI (Lupus Erythematosus Disease Activity Index) que evalúa la actividad de la enfermedad en pacientes con LES. La ciclofosfamida es un agente alquilante que se usa en manifestaciones graves de la enfermedad, pero puede suprimir de forma profunda el sistema inmune. Altas dosis de ciclofosfamida producen niveles más bajos de leucocitos, lo que aumenta la predisposición a infección(11).

### **1.1.3. Diferenciación entre LES e infección**

La fiebre es un síntoma típico no solo de infección sino también de la actividad del lupus(2). Cuando un paciente con lupus se presenta con fiebre, el médico debe determinar la causa de esta, porque de esto dependerá el tratamiento instaurado, que usualmente son opuestos: los pacientes con actividad requerirán inmunosupresión (que podría agravar una infección) y el tratamiento de la infección usualmente requerirá terapia antimicrobiana.

Puede existir una interrelación entre la infección y la actividad, en la que la presencia de una de las condiciones puede desencadenar la aparición de su contraparte. Es por esto, que se ha intentado establecer marcadores que permitan la diferenciación de infección y actividad. Desafortunadamente la búsqueda de estos marcadores no ha sido completamente efectiva, pero se han logrado avances importantes. Se ha evaluado por separado algunos biomarcadores como proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), procalcitonina y recuento de neutrófilos, sin embargo, a medida que ha avanzado el conocimiento se ha reconocido que la utilización de índices puede tener un mejor desempeño(12,13).

#### **1.1.3.1. Índice VSG/PCR**

Tanto la VSG como la PCR son marcadores inespecíficos de inflamación sistémica, y estos se usan usualmente en la práctica clínica. Cuando se compara con otras enfermedades reumatológicas, se ha visto que los pacientes con LES tienen una probabilidad más alta de elevar VSG comparado con la PCR (14), sin embargo la VSG se eleva tanto en actividad de la enfermedad como en procesos infecciosos. Mientras que se ha visto que la VSG se asocia con la actividad del LES(15), los niveles de PCR no suelen correlacionarse con otros marcadores de actividad tales como anticuerpos anti-ADN y los niveles de complemento(16); sin embargo se ha observado que niveles de PCR >6 mg/dL en pacientes con LES ha asociado a infección(17) comparado a aquellos con actividad de la enfermedad sin infección(18). También se ha encontrado que cuando se

presenta actividad de la enfermedad con serositis, nefritis, miositis o artritis suelen tener niveles más elevados de PCR comparado con otras manifestaciones(12), complicando aún más así el diagnóstico clínico.

En el 2018 se publicó un artículo el cual con diseño retrospectivo incluyó 39 pacientes, para un total de 53 hospitalizaciones, con fiebre de la cohorte de Michigan de lupus. En este estudio se encontró que el aumento en cada unidad de la relación VSG/PCR, se asoció con un incremento del 17% en la probabilidad de atribuir la fiebre a actividad del LES comparado con infección (OR 1.17, IC 95% 1.04-1.31,  $p=0.009$ )(19).

### **1.1.3.2. Índice neutrófilo/linfocito**

La relación neutrófilo/linfocito se ha propuesto como nuevo predictor de mortalidad en diferente enfermedad y condiciones(20), tales como falla cardíaca(21) y algunos tipos de cáncer(22). Inclusive esta relación se ha considerado que podría ser mejor predictor de infecciones bacterianas comparadas con niveles de PCR(23).

Recientemente se publicó un artículo de cohorte transversal el cual incluyó 40 pacientes con LES, de los cuales estaban sujetos sin infección ni actividad de la enfermedad, sujetos con actividad de LES, sujetos con infección y sujetos con infección y actividad de la enfermedad previo a cualquier intervención terapéutica. Se encontró que un corte mayor o igual a 6.3 de la relación neutrófilo/linfocito tenía sensibilidad del 70%, una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo del 83% y un valor predictivo negativo del 74% para detectar pacientes con infecciones no virales(24).

### **1.1.3.3. Índice plaqueta/linfocito**

El sistema de activación de plaquetas es un evento clave en la patogénesis del LES. La circulación de complejos inmunes, los anticuerpos antifosfolípidos y agentes infecciosos como los virus son los principales eventos de activación de

plaquetas en lupus(25). El índice plaquetas/linfocito se ha usado como un marcador de diagnóstico diferencial o como herramienta de predicción de pronóstico en diferentes condiciones como cáncer y enfermedades inflamatorias(26).

Wu y colaboradores encontraron asociación entre el índice plaqueta/linfocito y la actividad de la enfermedad (27). En 2018 Soliman y colaboradores encontraron en un estudio con 150 pacientes, que incluía sujetos con lupus con nefritis, lupus sin nefritis y sujetos sanos, que el índice plaqueta/linfocito se correlacionó positivamente con el SLEDAI, los niveles de VSG y PCR y se correlacionó negativamente con los niveles de C4. Se encontró un valor de corte de 132.9(28).

#### **1.1.4. Justificación del trabajo**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune muy frecuente que afecta de manera preferente a mujeres en edad fértil. En Colombia la prevalencia es de 91,9 casos por cada 100.000 habitantes(29).

Hasta la mitad de los pacientes con LES en algún momento de su enfermedad, presentan alguna infección, requiriendo atención intrahospitalaria en el 20% de los casos. Además, una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con LES es la infección(2,30,31).

Existe una relación muy estrecha entre infección y actividad de la enfermedad. Ambas condiciones pueden presentarse con síntomas similares y la presencia de una de ellas puede desencadenar la otra(32). Por ejemplo, si un paciente presenta una neumonía, la cascada inflamatoria de la infección desencadena actividad en los linfocitos causando a su vez activación del LES.

El problema fundamental de lo anteriormente descrito es que el tratamiento de la infección y la actividad son completamente diferentes y el equivocarse en definir cual es la causa de los síntomas del paciente puede llevar a consecuencias graves incluyendo la muerte(32).

Si un paciente cursa con actividad de la enfermedad y erróneamente se clasifica como una infección, se tratará con antibióticos. Al hacer esto, la actividad



progresará y puede generar daños irreversibles en órganos o llevar a la muerte. Por el contrario, si un paciente que curse con una infección se diagnostica erróneamente como actividad de la enfermedad, se tratará con inmunosupresión, la cual favorecerá la diseminación de la infección, pudiendo llevar a la muerte al paciente.

Es por eso que se necesita identificar herramientas que nos permita a los clínicos poder diferenciar estas dos condiciones. En este enfoque se han planteado varios índices, los cuales han tenido un desempeño aceptable en otras latitudes (índice neutrófilo/linfocito e Índice velocidad de sedimentación globular/PCR)(24,33); desconocemos como es el desempeño de estos índices en nuestra población. También se ha desarrollado el índice linfocito/plaqueta para establecer actividad en LES(28), pero no se ha evaluado su utilidad en infección. Así mismo se plantea la utilización de otros índices que incluyen el complemento C3 y C4 y la ferritina, de los cuales no hay referencia bibliográfica hasta el momento.

## **1.2. Objetivos**

### **1.2.1. Objetivo general**

- Determinar el rendimiento diagnóstico de los índices paraclínicos en la diferenciación de infección y actividad clínica de la enfermedad en pacientes con LES de Medellín, Colombia
- Implementar el uso de los índices evaluados en la atención diaria de pacientes con LES que consultan al hospital San Vicente Fundación de la ciudad de Medellín, Colombia

### **1.2.2. Objetivos específicos**

- Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes de la cohorte

- Identificar la prevalencia de infección y actividad de la enfermedad en los pacientes incluidos en el estudio
- Comparar la medida central de puntaje de los distintos índices entre los grupos evaluados
- Calcular la sensibilidad, especificidad, y curva ROC de cada uno de los índices planteados en los diferentes grupos
- Definir el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico para cada uno de los índices en cada uno de los desenlaces
- Validar los resultados obtenidos

### **1.3. Enfoque y método elegido**

Uno de los retos diagnósticos más importantes en reumatología es definir el origen de la fiebre en los pacientes con patología autoinmune. Para poder diferenciar definitivamente si la fiebre es de origen infeccioso o no, se deben practicar múltiples estudios microbiológicos, que hoy por hoy, podrían tardar hasta una semana en poder obtener los resultados, tiempo en el que el retraso en la toma de una conducta oportuna podría generar deterioro clínico, e incluso la muerte del paciente.

Recientemente se ha venido trabajando en el desarrollo de índices paraclínicos que permitan una diferenciación temprana de los pacientes y basados en estos poder tomar una conducta clínica.

La forma más adecuada de evaluar nuevos índices en esta población sería tomando el universo de pacientes, sin embargo, por cuestiones de factibilidad consideramos adecuado la toma de una muestra representativa de la población. Así mismo, podría evaluarse en una cohorte prospectiva, no obstante, para facilidad de la recolección de datos, se consideró realizarlo en una cohorte retrospectiva

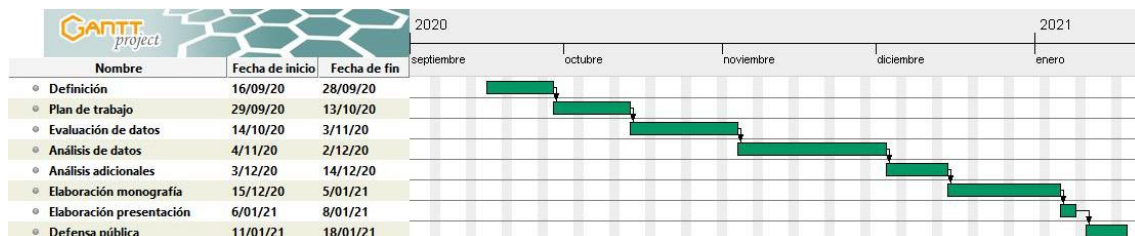
## 1.4. Planificación de tareas

### 1.4.1. Tareas

Para el cumplimiento del trabajo final se tienen las siguientes tareas

- Definición del trabajo final: 15 días
- Definición del plan de trabajo: 15 días
- Evaluación de datos recolectados: 15 días (los datos fueron previamente recolectados)
- Análisis de datos: 1 mes
- Análisis adicionales: 15 días
- Elaboración de la monografía: 20 días
- Elaboración de la presentación: 5 días
- Defensa pública: 1 día, según planeación de UOC

### 1.4.2. Calendario



### 1.4.3. Hitos

- PEC 0: Definición del trabajo: 28/09/20
- PEC 1: Plan de trabajo: 13/10/20
- PEC 2: Desarrollo del trabajo fase 1: 16/11/20
- PEC 3: Desarrollo del trabajo fase 2: 14/12/20
- PEC 4: Cierre de la memoria: 05/01/21
- PEC 5a: Elaboración de la presentación: 10/01/21
- PEC 5b: Defensa pública: 20/01/21

### **1.5. Breve resumen de resultados obtenidos**

En la ejecución del trabajo de final de maestría se obtuvieron los siguientes productos:

- Plan de trabajo: lo correspondiente a la planeación, objetivos y enfoque
- Memoria final: en donde se incluyen los resultados, análisis, discusión y conclusiones del trabajo
- Presentación virtual: defensa pública del trabajo final según las indicaciones de la UOC
- Autoevaluación del proyecto

### **1.6. Breve descripción de los otros capítulos de la memoria**

- Materiales y métodos: se describirán el diseño epidemiológico y los métodos estadísticos usados en el análisis de los datos
- Resultados: se mostrarán los resultados obtenidos del análisis de datos
- Discusión: se compararán los resultados del trabajo final de maestría con datos publicados previamente sobre el tema
- Conclusiones: se hará un resumen de los hallazgos más relevantes del estudio
- Bibliografía: se pondrán las referencias bibliográficas de lo revisado en la literatura

## 2. Materiales y métodos

### 2.1.1. Diseño epidemiológico

- Tipo de estudio: cohorte retrospectiva
- Tipo de muestreo: muestreo no probabilístico de casos consecutivos de todos los sujetos que cumplan criterios de inclusión
- Población a estudio: población con LES del noroccidente colombiano
- Población objetivo: pacientes con LES que consultaron al Hospital San Vicente Fundación sede Medellín, desde 2012 hasta 2019
- Tamaño muestral: debido al diseño del estudio y la baja prevalencia del LES, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de LES que cumplieran los criterios de selección
- Criterios de selección:
  - Criterios de inclusión:
    - Pacientes con criterios ACR/EULAR para LES, se aceptan todos los pacientes, independiente de la causa de ingreso hospitalario
    - Mayores de 18 años
  - Criterios de exclusión:
    - Mujeres en estado de gestación
    - Pacientes con historia clínica incompleta, con pérdida de más del 20% de las variables
- Descripción de las variables:
  - Variables independientes: Se incluyeron variables de descripción sociodemográfica, antecedentes y manifestaciones clínicas del LES. Las variables independientes principales evaluadas son los índices paraclínicos, los cuales corresponden a un valor numérico derivado de la división entre la variable del numerador y la variable del denominador, los cuales se mencionan a continuación:
    - VSG/PCR
    - C3/C4
    - VSG/C3
    - VSG/C4

- PCR/C3
  - PCR/C4
  - Neutrófilo/linfocito
  - Neutrófilos/C3
  - Neutrófilos/C4
  - Linfocitos/C3
  - Linfocitos/C4
  - Plaqueta/linfocito
  - Plaquetas/neutrófilos
  - Ferritina/PCR
  - Ferritina/VSG
  - Ferritina/C3
  - Ferritina/C4
- Variable dependiente: la variable dependiente fue llamada tipo de paciente, el cual tiene 4 categorías: “sólo infección”, “sólo recaída”, “sin recaída y sin infección”, “con recaída y con infección” teniendo en cuenta el diagnóstico definitivo que presentó el paciente en la atención hospitalaria.

## **2.1.2. Método estadístico**

### **2.1.2.1. Calibración de los datos**

Se realizó imputación de datos por método KNN.

### **2.1.2.2. Estadística descriptiva**

Para las variables cualitativas se realizó descripción mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Para las variables cuantitativas se realizó análisis de normalidad usando el test de Shapiro-Wilk, se utilizó el comando `plot_normality` que graficó los datos en histogramas de los datos originales, en logaritmo y en raíz cuadrada. Además, se graficó un Q-Q plot. Luego teniendo

en cuenta la distribución de cada variable, se expresaron en medias y desviación estándar aquellas con distribución normal y en medianas y rangos intercuartílicos aquellas con distribución no normal.

### **2.1.2.3. Análisis de comparación**

Se realizó comparación de los índices evaluados en los 4 grupos disponibles: “solo infección”, “sólo recaída”, “sin infección y sin recaída” y “con infección y con recaída”. Se graficó un box-plot para cada uno de los índices y se compararon con test de Kruskal-Wallis

### **2.1.2.4. Evaluación de la predicción de los índices**

Se evaluaron las estadísticas clasificatorias de cada índice para cada grupo por separado (“solo infección”, “solo recaída”, “sin infección y sin recaída” y “con infección y con recaída”) mediante el cálculo de la sensibilidad y especificidad. Luego se graficó la curva ROC con el mejor valor discriminativo para cada grupo.

Se calculó una regresión logística para definir el riesgo de presentar cada uno de los desenlaces en cada uno de los índices, luego se realizó validación de los resultados con test de Hosmer-Lemeshow

### **2.1.2.5. Análisis de clústers**

Para la generación de los clústers se usaron los índices con mejor rendimiento en los análisis previos. Las variables son de tipo cuantitativo. Luego se normalizaron para evitar que alguno de los índices aportara más que los otros.

Luego se definió el número de clústers con el comando NbClust, sin embargo, el número final con el que se definirán los clústers depende del criterio de los investigadores. Luego, con por el método de K-means se realizó el cálculo de los clústers y se graficó con el comando fviz\_cluster. También se graficaron en un dendograma.

Luego se realizó estadística descriptiva y de comparación entre los clústers creados. Finalmente se realizó validación interna por método silhouette.

### 2.1.2.6. Software

Se empleó el software R versión 4.0.3 y Stata versión 12.0. La razón para usar dos softwares fue la facilidad del investigador para la ejecución de algunos análisis.

## 3. Resultados

### 3.1.1. Calibración de datos

Se incluyeron 246 pacientes. El primer paso del análisis de datos fue la calibración. Se determinó el porcentaje de datos faltantes de cada una de las variables cuantitativas y como estas no tenían un porcentaje de pérdidas mayor al 20% se realizó imputación de datos. En la tabla 1, se muestran el porcentaje de datos faltantes en las variables evaluadas.

El método elegido para la imputación de datos fue por K-Nearest Neighbor (KNN).

*Tabla 1. Porcentaje de datos faltantes*

<b>Variable</b>	<b>Número de observaciones</b>	<b>Número de faltantes</b>	<b>Porcentaje de datos faltantes</b>
Edad	246	0	0%
VSG/PCR	212	35	14,2%
C3/C4	214	33	13,4%
VSG/C3	209	38	15,4%
VSG/C4	208	39	15,8%
PCR/C3	221	26	10,5%
PCR/C4	219	28	11,3%
Neutrófilo/linfocito	242	5	2%
Neutrófilo/C3	214	33	13,4%
Neutrófilo/C4	213	34	13,8%
Linfocito/C3	213	34	13,8%



Linfocito/C4	212	35	14,2%
Plaqueta/linfocito	239	8	3,3%
Plaqueta/neutrófilo	240	7	2,8%
Ferritina/PCR	205	42	17,1%
Ferritina/VSG	202	45	18,3%
Ferritina/C3	200	47	19,1%
Ferritina/C4	199	48	19,5%

### 3.1.2. Estadística descriptiva

En el análisis de normalidad, todas las variables cuantitativas tuvieron una distribución no normal. La edad mediana de los pacientes incluidos fue de 28 años (RIQ: 20 – 35), el 90,65% de los pacientes correspondió al sexo femenino, el 74,8% tuvieron una procedencia urbana y la duración mediana de la enfermedad fue de 48 meses (RIQ: 22 – 96).

Las manifestaciones más frecuentemente encontradas fueron inmunológicas, hematológicas y mucocutáneas; mientras que las recaídas más prevalentes fueron hematológicas, inmunológicas y renales. En cuanto a la variable de desenlace el 36,99% de los pacientes tuvieron solo recaída, el 30,89% no tuvieron ni recaída ni infección, el 16,67% tuvieron solo infección y el 15,45% tuvieron la combinación de infección y recaída. En la tabla 2 se muestran las estadísticas descriptivas del estudio.

*Tabla 2. Descripción de la población incluida*

<b>Variable</b>	<b>Valor</b>
Edad (años) (M, RIQ)	28 (20-35)
Género	
Mujeres (n, %)	223 (90,65%)
Hombres (n, %)	23 (9,35%)
Residencia	
Rural (n, %)	62 (25,2%)
Urbano (n, %)	184 (74,8%)

Duración de la enfermedad (meses) (M, RIQ)	48 (22 – 96)
Manifestación renal (n, %)	195 (79,27%)
Manifestación en sistema nervioso (n, %)	78 (31,71%)
Manifestación vascular (n, %)	138 (56,1%)
Manifestación musculoesquelética (n, %)	196 (79,67%)
Manifestación mucocutánea (n, %)	206 (83,74%)
Manifestación en serosas (n, %)	90 (36,59%)
Manifestación inmunológica (n, %)	226 (91,87%)
Manifestación hematológica (n, %)	214 (86,99%)
Manifestación pulmonar (n, %)	86 (34,96%)
Manifestación cardiovascular (n, %)	25 (10,16%)
Manifestación gastrointestinal (n, %)	36 (14,63%)
Recaída renal (n, %)	71 (28,86%)
Recaída en sistema nervioso (n, %)	17 (6,91%)
Recaída vascular (n, %)	22 (8,94 %)
Recaída musculoesquelética (n, %)	29 (11,79%)
Recaída mucocutánea (n, %)	37 (15,04%)
Recaída en serosas (n, %)	17 (6,91%)
Recaída inmunológica (n, %)	71 (28,86%)
Recaída hematológica (n, %)	73 (29,67%)
Recaída pulmonar (n, %)	16 (6,5%)
Recaída cardiovascular (n, %)	2 (0,81%)
Recaída gastrointestinal (n, %)	2 (0,81%)
Índice VSG/PCR (M, RIQ)	35 (11,25 – 105)
Índice C3/C4 (M, RIQ)	5,24 (4 – 6,88)
Índice VSG/C3 (M, RIQ)	0,35 (0,18 – 0,74)
Índice VSG/C4 (M, RIQ)	1,72 (0,88 – 4,12)
Índice PCR/C3 (M, RIQ)	0,01 (0,006 – 0,05)
Índice PCR/C4 (M, RIQ)	0,05 (0,02 – 0,3)
Índice neutrófilo/linfocito (M, RIQ)	3,17 (1,81 – 6,23)

Índice neutrófilo/C3 (M, RIQ)	54,6 (33,1 – 85,2)
Índice neutrófilo/C4 (M, RIQ)	265,8 (148,7 – 495,7)
Índice linfocito/C3 (M, RIQ)	15,4 (10 – 20,9)
Índice linfocito/C4 (M, RIQ)	69,4 (41,4 – 129)
Índice plaqueta/linfocito (M, RIQ)	178,4 (103,2 – 275,6)
Índice plaqueta/neutrófilo (M, RIQ)	55,4 (30 – 80)
Índice ferritina/PCR (M, RIQ)	202,8 (69,2 – 258,9)
Índice ferritina/VSG (M, RIQ)	6,7 (1,4 – 15,6)
Índice ferritina/C3 (M, RIQ)	2,6 (1,05 – 7,08)
Índice ferritina/C4 (M, RIQ)	14,17 (4,65 – 25,3)
Sólo infección (n, %)	41 (16,67%)
Sólo recaída (n, %)	91 (36,99%)
Infección y recaída (n, %)	38 (15,45%)
Sin infección y sin recaída (n, %)	76 (30,89%)

### 3.1.3. Análisis de comparación

Se realizó la comparación de los puntajes de los 17 índices en los 4 grupos de pacientes incluidos en el estudio. Con la prueba de Kruskal-Wallis se encontró que el puntaje de todos los índices es diferente en los cuatro grupos comparados. En la tabla 3 se muestran los puntajes de cada grupo y el valor de p de comparación. En las gráficas 1, 2 y 3 se grafican estos resultados.

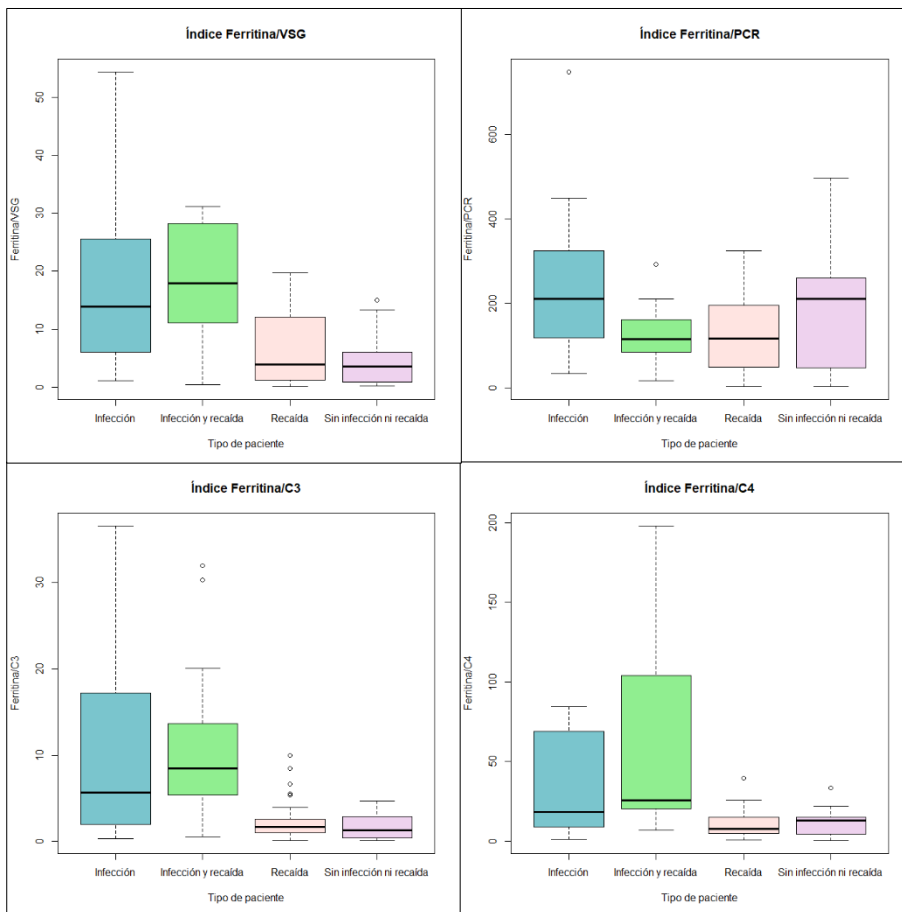
*Tabla 3. Comparación de los puntajes de los índices en los 4 grupos de pacientes*

	Toda la población n M (RIQ)	Sólo recaída n M (RIQ)	Sólo infección n M (RIQ)	Infección n + recaída n + recaída M (RIQ)	Sin infección n + sin recaída n + sin recaída M (RIQ)	p
VSG/PCR	35 (11,25 – 105)	34,6 (17,4 – 73,1)	14,05 (4,54 – 150)	12,13 (5,89 – 38,21)	40 (20,2 – 153,9)	0,0001
C3/C4	5,24 (4 – 6,88)	5,71 (4,1 – 7,3)	4,14 (3,38 – 5,31)	4,92 (3,83 – 8)	5,29 (4,1 – 6,7)	0,0101

VSG/C3	0,35 (0,18 – 0,74)	0,45 (0,17 – 0,9)	0,33 (0,2 – 0,6)	0,72 (0,3 – 1,1)	0,28 (0,13 – 0,37)	0,000 1
VSG/C4	1,72 (0,88 – 4,12)	2,3 (0,77 – 5,61)	1,62 (1,07 – 2,34)	2,62 (1,13 – 9,23)	1,42 (0,93 – 2,33)	0,005 3
PCR/C3	0,01 (0,006 – 0,05)	0,01 (0,007 – 0,03)	0,03 (0,007 – 0,1)	0,07 (0,01 – 0,15)	0,006 (0,003 – 0,01)	0,000 1
PCR/C4	0,05 (0,02 – 0,3)	0,06 (0,02 – 0,23)	0,09 (0,02 – 0,51)	0,36 (0,07 – 0,78)	0,03 (0,02 – 0,07)	0,000 1
Neutrófilo/linfocit o	3,17 (1,81 – 6,23)	3,02 (1,87 – 5)	7 (3,16 – 10)	4,83 (2,48 – 10,89)	2,08 (1,61 – 3,51)	0,000 1
Neutrófilo/C3	54,6 (33,1 – 85,2)	57,4 (30,8 – 88,8)	60,48 (40,78 – 92)	71,8 (49,1 – 111,9)	38,5 (30,3 – 60,3)	0,000 5
Neutrófilo/C4	265,8 (148,7 – 495,7)	281,5 (159,3 – 589)	217,6 (172,6 – 487,5)	392 (527,4 – 700)	208,5 (148,5 – 385,1)	0,013 5
Linfocito/C3	15,4 (10 – 20,9)	15,62 (11,6 – 21,4)	10,3 (6,6 – 14,5)	13,7 (8,2 – 22,03)	17,4 (12,6 – 22,4)	0,000 1
Linfocito/C4	69,4 (41,4 – 129)	75 (51,61 – 51,6)	38,8 (24,8 – 64,7)	55,8 (35,2 – 171,4)	82,4 (65,9 – 128,9)	0,000 1
Plaquetas/linfocit o	178,4 (103,2 – 275,6)	185,7 (91,6 – 284,6)	247,5 (126,8 – 408,3)	199,1 (80,6 – 262,9)	159,64 (101,8 – 204,4)	0,010 5
Plaquetas/neutró filo	55,4 (30 – 80)	57,35 (24,6 – 88,75)	50,76 (30 – 67,4)	38,6 (19,1 – 61,9)	61,5 (48 – 89,9)	0,001 0
Ferritina/PCR	202,8 (69,2 – 243,9)	195,1 (52 – 203,4)	214,8 (118,7 – 448,6)	119,9 (98,3 – 206,3)	210,6 (61,6 – 258,9)	0,000 2
Ferritina/VSG	6,7 (1,4 – 15,6)	4,35 (1,22 – 14,48)	16,39 (6,03 – 28,1)	22,1 (11 – 29,41)	3,6 (0,83 – 7,17)	0,000 1

Ferritina/C3	2,6 (1,08 – 7,08)	2,05 (1,05 – 5,52)	6,69 (2,01 – 17,8)	8,45 (5,37 – 17,24)	1,77 (0,37 – 2,9)	0,0001
Ferritina/C4	14,17 (4,65 – 25,3)	8,85 (4,78 – 20,13)	18,23 (8,63 – 68,96)	25,7 (21,9 – 103,8)	14,3 (4,25 – 16,23)	0,0001

*Ilustración 1. Puntaje de los índices ferritina/VSG, ferritina/PCR, ferritina/c3 y ferritina/C4*



*Ilustración 2. Puntaje de los índices Linfocito/C3, Linfocito/C4, Neutrófilo/c3 y Neutrófilo/C4*

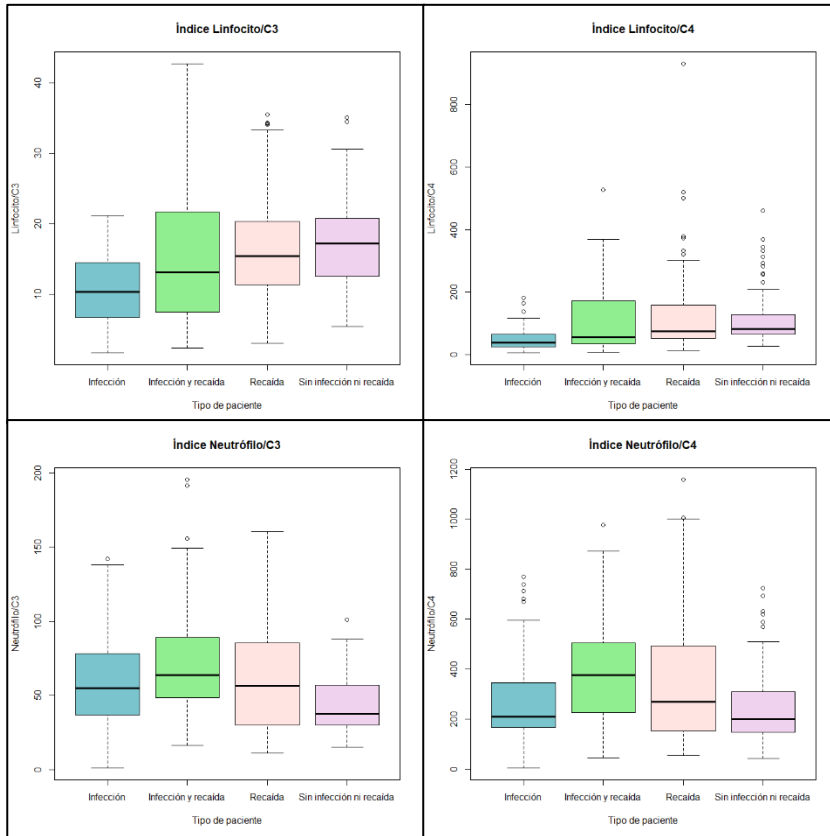
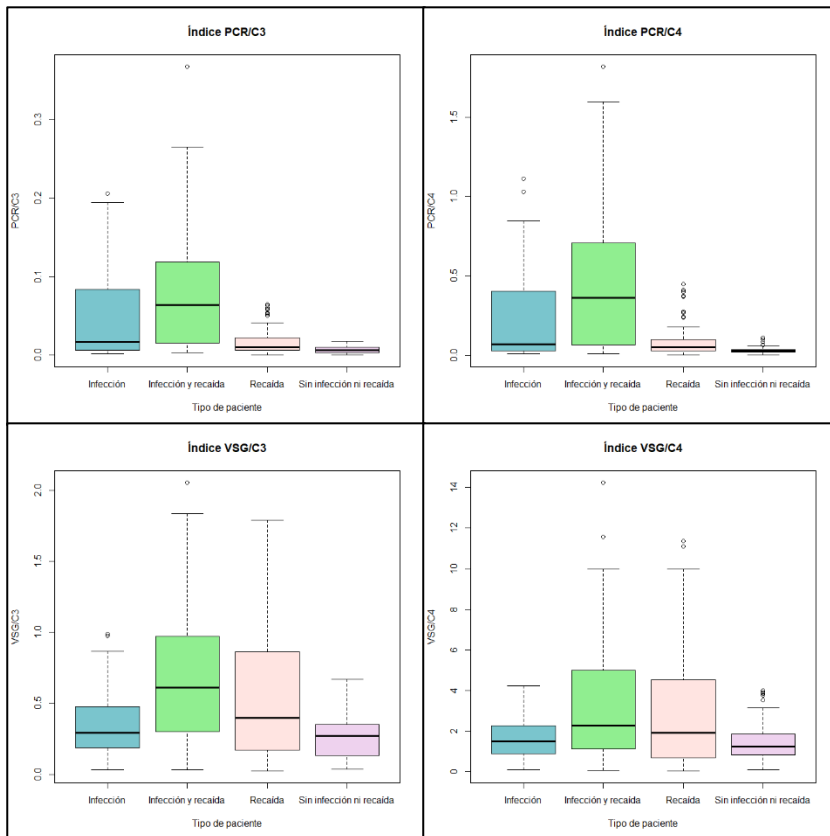
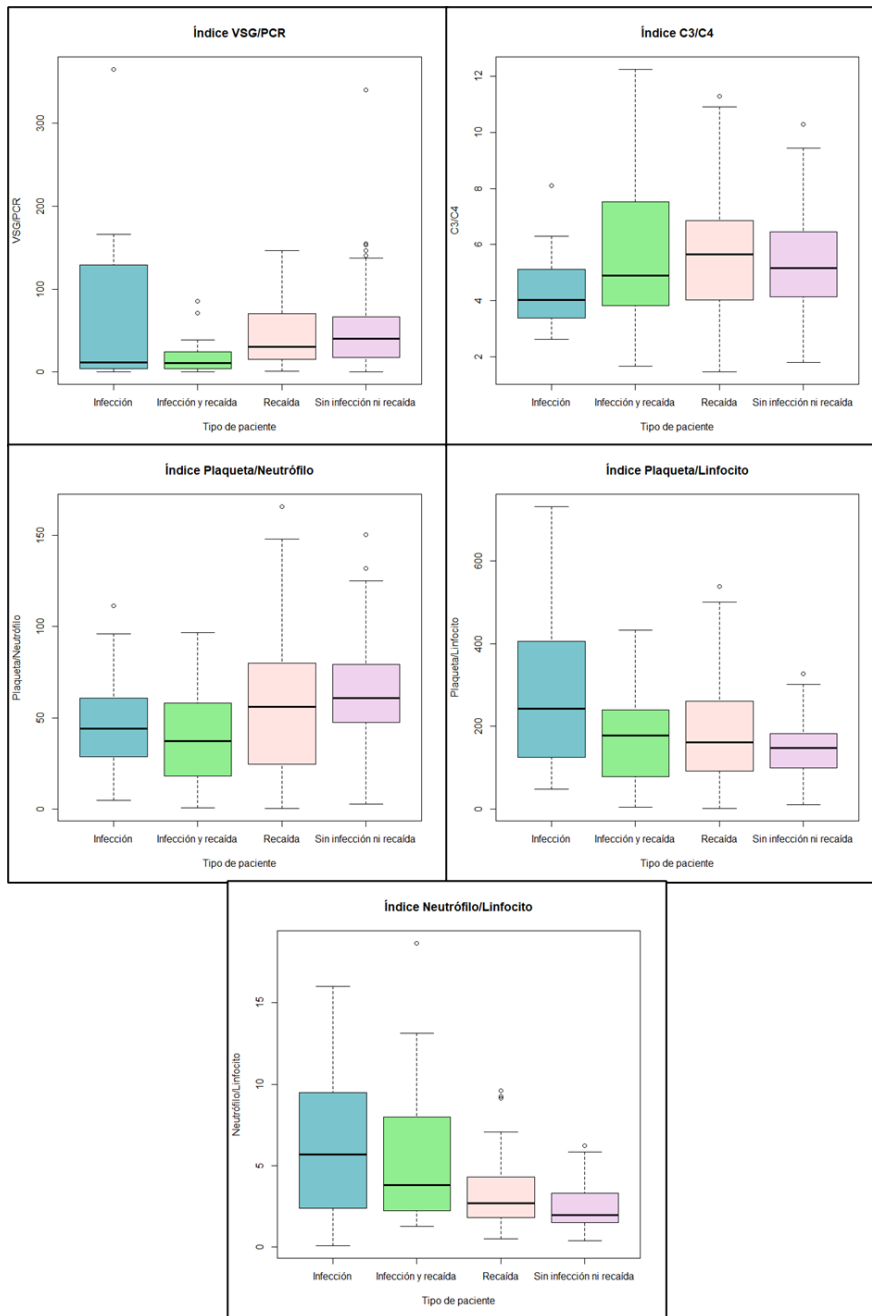


Ilustración 3. Puntaje de los índices PCR/C3, PCR/C4, VSG/C3 y VSG/C4



Plaqueta/linfocito y Neutrófilo/linfocito



### 3.1.4. Evaluación de la predicción de los índices

Se realizó evaluación de la capacidad predictiva de cada índice para cada desenlace por separado.

Para los pacientes que tuvieron solo infección, el índice con mejor área bajo la curva fue el índice linfocito/C4 (0,752), mientras que la mejor sensibilidad la compartieron el índice VSG/PCR y ferritina/PCR (84,4%). La mejor especificidad fue compartida por los índices ferritina/C3 y ferritina/C4 (90,2%). En la tabla 4 se

muestran los resultados de la evaluación predictiva de todos los índices para el desenlace “solo infección”

*Tabla 4. Curvas ROC, mejor punto de corte, sensibilidad y especificidad de todos los índices para pacientes con solo infección*

Índice	AUC curva ROC	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificad
VSG/PCR	0,580	9,6	<b>84,4%</b>	46,3%
VSG/C3	0,521	0,5	37,1%	73,2%
VSG/C4	0,552	3,0	37,1%	85,4%
PCR/C3	0,605	0,0	71,7%	51,2%
PCR/C4	0,556	0,2	72,2%	46,3%
C3/C4	0,66	5,7	44,4%	87,8%
Neutrófilo/linfocito	0,709	5,1	80,2%	55,7%
Neutrófilo/C3	0,559	40,5	38%	75,6%
Neutrófilo/C4	0,531	358,7	42,4%	73,2%
Linfocito/C3	0,731	11,2	77,6%	58,5%
Linfocito/C4	<b>0,752</b>	66,7	60,5%	80,5%
Plaqueta/Neutrófilo	0,549	64,4	41%	73,2%
Plaqueta/Linfocito	0,655	104,6	30,2%	95,1%
Ferritina/VSG	0,74	13,6	73,2%	68,3%
Ferritina/PCR	0,650	305,8	<b>84,4%</b>	48,8%
Ferritina/C3	0,649	1,9	41%	<b>90,2%</b>
Ferritina/C4	0,591	8,5	36,6%	<b>90,2%</b>

En relación con los pacientes que tuvieron infección y recaída de forma simultánea, el índice ferritina/C4 tuvo el mejor desempeño, con un área bajo la curva de 0,823 y una sensibilidad del 78,8%. Por su parte el índice PCR/C4 tuvo la mejor sensibilidad, siendo del 94,7%. En la tabla 5 se muestran las estadísticas predictivas de los índices para el grupo de pacientes con infección y recaída.

*Tabla 5. Curvas ROC, mejor punto de corte, sensibilidad y especificidad de todos los índices para pacientes con Infección y recaída*



Índice	AUC curva ROC	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificad
VSG/PCR	0,671	14,7	75,5%	57,9%
VSG/C3	0,671	0,4	61,1%	73,7%
VSG/C4	0,631	1,8	54,8%	71,1%
PCR/C3	0,791	0,0	59,6%	92,1%
PCR/C4	0,774	0,1	57,7%	<b>94,7%</b>
C3/C4	0,493	3,2	68,9%	21,1%
Neutrófilo/linfocito	0,662	2,0	33,7%	92,1%
Neutrófilo/C3	0,648	44,2	44,7%	81,6%
Neutrófilo/C4	0,635	370,9	66,3%	63,2%
Linfocito/C3	0,558	10,3	77,9%	44,7%
Linfocito/C4	0,555	56,1	67,8%	52,6%
Plaqueta/Neutrófilo	0,658	46,7	66,8%	63,2%
Plaqueta/Linfocito	0,512	198,9	60,1%	52,6%
Ferritina/VSG	0,791	8,0	67,3%	86,8%
Ferritina/PCR	0,616	194,8	61,5%	73,7%
Ferritina/C3	0,801	5,0	75,5%	81,6%
Ferritina/C4	<b>0,823</b>	20,3	<b>78,8%</b>	81,6%

Para los pacientes sin infección y sin recaída se encontró que los índices PCR/C3 y ferritina/VSG tuvieron la mejor área bajo la curva (0,719), mientras que el índice PCR/C4 tuvo la mejor sensibilidad (68,8%) y el índice ferritina/C4 la mejor especificidad (93,4%). En la tabla 6 se resumen los resultados predictivos para los pacientes sin infección y sin recaída.

*Tabla 6. Curvas ROC, mejor punto de corte, sensibilidad y especificidad de todos los índices para pacientes sin infección y sin recaída*

Índice	AUC curva ROC	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificad
VSG/PCR	0,649	35,4	58,8%	67,1%

VSG/C3	0,660	0,5	48,8%	89,5%
VSG/C4	0,606	1,5	63,5%	63,2%
PCR/C3	<b>0,719</b>	0,0	64,1%	75%
PCR/C4	0,705	0,0	<b>68,8%</b>	71,1%
C3/C4	0,517	3,9	28,2%	86,8%
Neutrófilo/linfocito	0,690	3,6	54,1%	78,9%
Neutrófilo/C3	0,647	50,5	61,8%	67,1%
Neutrófilo/C4	0,596	325,5	51,2%	71,1%
Linfocito/C3	0,619	12,4	42,4%	85,5%
Linfocito/C4	0,614	65,3	50%	76,3%
Plaqueta/Neutrófilo	0,629	44	43,5%	82,9%
Plaqueta/Linfocito	0,578	184,2	54,1%	69,7%
Ferritina/VSG	<b>0,719</b>	8,0	55,9%	92,1%
Ferritina/PCR	0,587	202,9	60%	72,4%
Ferritina/C3	0,680	4,6	46,5%	90,8%
Ferritina/C4	0,640	18,9	45,3%	<b>93,4%</b>

Para el desenlace recaída, el índice con mejor área bajo la curva fue el índice ferritina/C4 (0,607), la mejor sensibilidad la tuvo el índice linfocito/C3 (89,7%) y la mejor especificidad la tuvo el índice ferritina/VSG (94,5%). En la tabla 7 se muestran los resultados de predicción de todos los índices para el grupo de pacientes con solo recaída.

*Tabla 7. Curvas ROC, mejor punto de corte, sensibilidad y especificidad de todos los índices para pacientes con solo recaída*

Índice	AUC curva ROC	Mejor punto de corte	Sensibilidad	Especificad
VSG/PCR	0,493	122,4	26,5%	89%
VSG/C3	0,564	0,5	72,9%	49,5%
VSG/C4	0,555	3,0	74,2%	46,2%
PCR/C3	0,526	0,1	27,1%	89%
PCR/C4	0,501	0,0	40,6%	71,4%

<b>C3/C4</b>	0,576	5,5	63,2%	57,1%
<b>Neutrófilo/linfocito</b>	0,521	6,9	27,7%	84,6%
<b>Neutrófilo/C3</b>	0,516	78,7	74,8%	35,2%
<b>Neutrófilo/C4</b>	0,531	395,1	69%	41,8%
<b>Linfocito/C3</b>	0,561	25,9	<b>89,7%</b>	22%
<b>Linfocito/C4</b>	0,577	40,9	29%	85,7%
<b>Plaqueta/Neutrófilo</b>	0,500	66,4	66,5%	44%
<b>Plaqueta/Linfocito</b>	0,475	184,2	56,8%	16,5%
<b>Ferritina/VSG</b>	0,605	19,9	27,7%	<b>94,5%</b>
<b>Ferritina/PCR</b>	0,604	202,9	59,4%	65,9%
<b>Ferritina/C3</b>	0,592	2,8	57,4%	70,3%
<b>Ferritina/C4</b>	<b>0,607</b>	8,5	76,1%	49,5%

Se realizó una regresión logística para calcular el riesgo de presentar los desenlaces para cada uno de los índices. Luego se evaluó su bondad de ajuste con test de Hosmer-Lemeshow. Para el desenlace infección y recaída los índices VSG/C3, VSG/C4, neutrófilo/linfocito, neutrófilo/C3 y neutrófilo/C4 mostraron aumento del riesgo con el aumento del puntaje del índice, mientras que los índices VSG/PCR y plaqueta/neutrófilo mostraron disminución del riesgo con el aumento del puntaje del índice. Todos estos índices mostrando una buena bondad de ajuste. En la tabla 8 se muestran los resultados para el desenlace infección y recaída

*Tabla 8. Regresión logística y bondad de ajuste para el desenlace recaída e infección*

<b>Índice</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Hosmer-Lemeshow</b>
<b>VSG/PCR</b>	0,993	0,038	0,98 – 0,999	0,1549
<b>VSG/C3</b>	2,18	0,001	1,38 – 4,43	0,1447
<b>VSG/C4</b>	1,06	0,007	1,10 – 1,11	0,7282

<b>PCR/C3</b>	572,12	<0,0001	21,71 - 15074	0,0042
<b>PCR/C4</b>	1,26	0,133	0,93 – 1,70	0,0031
<b>C3/C4</b>	1,03	0,506	0,93 – 1,13	0,6719
<b>Neutrófilo/linfocito</b>	1,06	0,003	1,02 – 1,1	0,4770
<b>Neutrófilo/C3</b>	1,010	0,001	1,003 – 1,016	0,4060
<b>Neutrófilo/C4</b>	1,0008	0,004	1,0002 – 1,001	0,0664
<b>Linfocito/C3</b>	0,98	0,514	0,95 – 1,02	0,0608
<b>Linfocito/C4</b>	1,0002	0,861	0,99 – 1,003	0,4450
<b>Plaqueta/Neutrófilo</b>	0,98	0,006	0,97 – 0,99	0,6626
<b>Plaqueta/Linfocito</b>	1,0009	0,194	0,99 – 1,002	0,5836
<b>Ferritina/VSG</b>	1,003	0,100	0,99 – 1,006	0,0045
<b>Ferritina/PCR</b>	0,99	0,358	0,99 – 1,0003	0,0037
<b>Ferritina/C3</b>	1,07	<0,0001	1,04 – 1,11	0,0074
<b>Ferritina/C4</b>	1,007	0,001	1,002 – 1,01	0,0001

De igual forma se realizó para el desenlace “solo infección”. Se encontró aumento del riesgo con el puntaje en el índice plaqueta/linfocito, mientras que se halló disminución del riesgo con el aumento del puntaje en los índices C3/C4, Linfocito/C3 y Linfocito/C4. En la tabla 9 se muestran los resultados completos para los pacientes con solo infección.

*Tabla 9. Regresión logística y bondad de ajuste para el desenlace solo infección*

<b>Índice</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Hosmer-Lemeshow</b>
---------------	-----------	----------	---------------	------------------------

<b>VSG/PCR</b>	0,99	0,383	0,99 – 1,001	0,0001
<b>VSG/C3</b>	0,64	0,207	0,32 – 1,27	0,5816
<b>VSG/C4</b>	0,89	0,078	0,79 – 1,01	0,4833
<b>PCR/C3</b>	10,66	0,104	0,61 – 185,4	0,5262
<b>PCR/C4</b>	1,009	0,947	0,75 – 1,34	0,0653
<b>C3/C4</b>	<b>0,8</b>	<b>0,010</b>	<b>0,67 – 0,94</b>	<b>0,1738</b>
<b>Neutrófilo/linfocito</b>	1,01	0,258	0,98 – 1,04	0,0064
<b>Neutrófilo/C3</b>	1,002	0,444	0,99 - 1,007	0,6558
<b>Neutrófilo/C4</b>	0,99	0,495	0,99 – 1,0005	0,0497
<b>Linfocito/C3</b>	<b>0,88</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,83 – 0,93</b>	<b>0,2948</b>
<b>Linfocito/C4</b>	<b>0,98</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,97 – 0,99</b>	<b>0,0621</b>
<b>Plaqueta/Neutrófilo</b>	1,001	0,268	0,99 – 1,003	0,4014
<b>Plaqueta/Linfocito</b>	<b>1,001</b>	<b>0,010</b>	<b>1,0004 – 1,003</b>	<b>0,0674</b>
<b>Ferritina/VSG</b>	1,003	0,050	0,99 – 1,0075	0,0002
<b>Ferritina/PCR</b>	1,0009	0,395	0,99 – 1,0003	0,0001
<b>Ferritina/C3</b>	1,02	0,070	0,99 – 1,05	0,0001
<b>Ferritina/C4</b>	1,0003	0,874	0,99 – 1,004	0,0001

Para el desenlace solo recaída se encontró aumento del riesgo de presentar el desenlace con el aumento en el puntaje del índice linfocito/C4. Esto con significancia estadística y una buena bondad de ajuste. En la tabla 10 se muestra el análisis de regresión logística y de bondad de ajuste para el desenlace solo recaída.

Tabla 10. Regresión logística y bondad de ajuste para el desenlace solo recaída

Índice	OR	p	IC 95%	Hosmer-Lemeshow
VSG/PCR	0,99	0,990	0,998 – 1,001	0,0011
VSG/C3	1,32	0,155	0,89 – 1,96	0,0306
VSG/C4	1,03	0,128	0,99 – 1,08	0,0039
PCR/C3	0,004	0,17	0,00005 – 0,38	0,0102
PCR/C4	0,56	0,100	0,28 – 1,11	0,0874
C3/C4	1,07	0,079	0,99 – 1,15	0,0723
Neutrófilo/linfocito	0,98	0,374	0,94 – 1,01	0,1098
Neutrófilo/C3	0,99	0,820	0,99 – 1,004	0,0362
Neutrófilo/C4	1,0001	0,674	0,99 – 1,0006	0,7159
Linfocito/C3	1,02	0,081	0,99 – 1,04	0,7899
Linfocito/C4	<b>1,002</b>	<b>0,050</b>	<b>1,0002 – 1,004</b>	<b>0,7638</b>
Plaqueta/Neutrófilo	0,99	0,572	0,99 – 1,002	0,1089
Plaqueta/Linfocito	0,99	0,425	0,99 – 1,0007	0,5213
Ferritina/VSG	0,99	0,397	0,99 – 1,002	0,0032
Ferritina/PCR	1,00007	0,482	0,99 – 1,0002	0,0001
Ferritina/C3	0,97	0,110	0,94 – 1,005	0,0001
Ferritina/C4	0,99	0,269	0,99 – 1,001	0,0021

En los pacientes sin infección y sin recaída se determinó disminución del riesgo con el aumento del puntaje en el índice plaqueta/linfocito, contando con una buena bondad de ajuste. En la tabla 11 se muestran los resultados obtenidos para aquellos pacientes que no tuvieron ni infección ni recaída.

*Tabla 11. Regresión logística y bondad de ajuste para el desenlace sin infección y sin recaída*

Índice	OR	p	IC 95%	Hosmer-Lemeshow
VSG/PCR	1,002	0,037	1,0001 – 1,004	0,0001
VSG/C3	0,24	0,001	0,11 – 0,55	0,0001
VSG/C4	0,90	0,019	0,82 – 0,98	0,0005
PCR/C3	0,002	0,022	0,00001 – 0,42	0,0007
PCR/C4	0,98	0,878	0,75 – 1,26	0,0001
C3/C4	0,98	0,745	0,90 – 1,07	0,0019
Neutrófilo/linfocito	0,79	<0,0001	0,70 – 0,88	0,0556
Neutrófilo/C3	0,98	<0,0001	0,97 – 0,99	0,0403
Neutrófilo/C4	0,99	0,022	0,998 – 0,999	0,0003
Linfocito/C3	1,02	0,039	1,001 – 1,05	0,0003
Linfocito/C4	1,0007	0,545	0,99 – 1,003	0,0027
Plaqueta/Neutrófilo	0,99	0,916	0,99 – 1,001	0,0042
Plaqueta/Linfocito	<b>0,99</b>	<b>0,019</b>	<b>0,996 – 0,999</b>	<b>0,1075</b>
Ferritina/VSG	0,89	<0,0001	0,084 – 0,93	0,0072
Ferritina/PCR	0,99	0,482	0,99 – 1,0001	0,0001

<b>Ferritina/C3</b>	0,86	<0,0001	0,801 – 0,93	0,0001
<b>Ferritina/C4</b>	0,98	0,015	0,97 – 0,99	0,0004

### 3.1.5. Análisis de clústeres

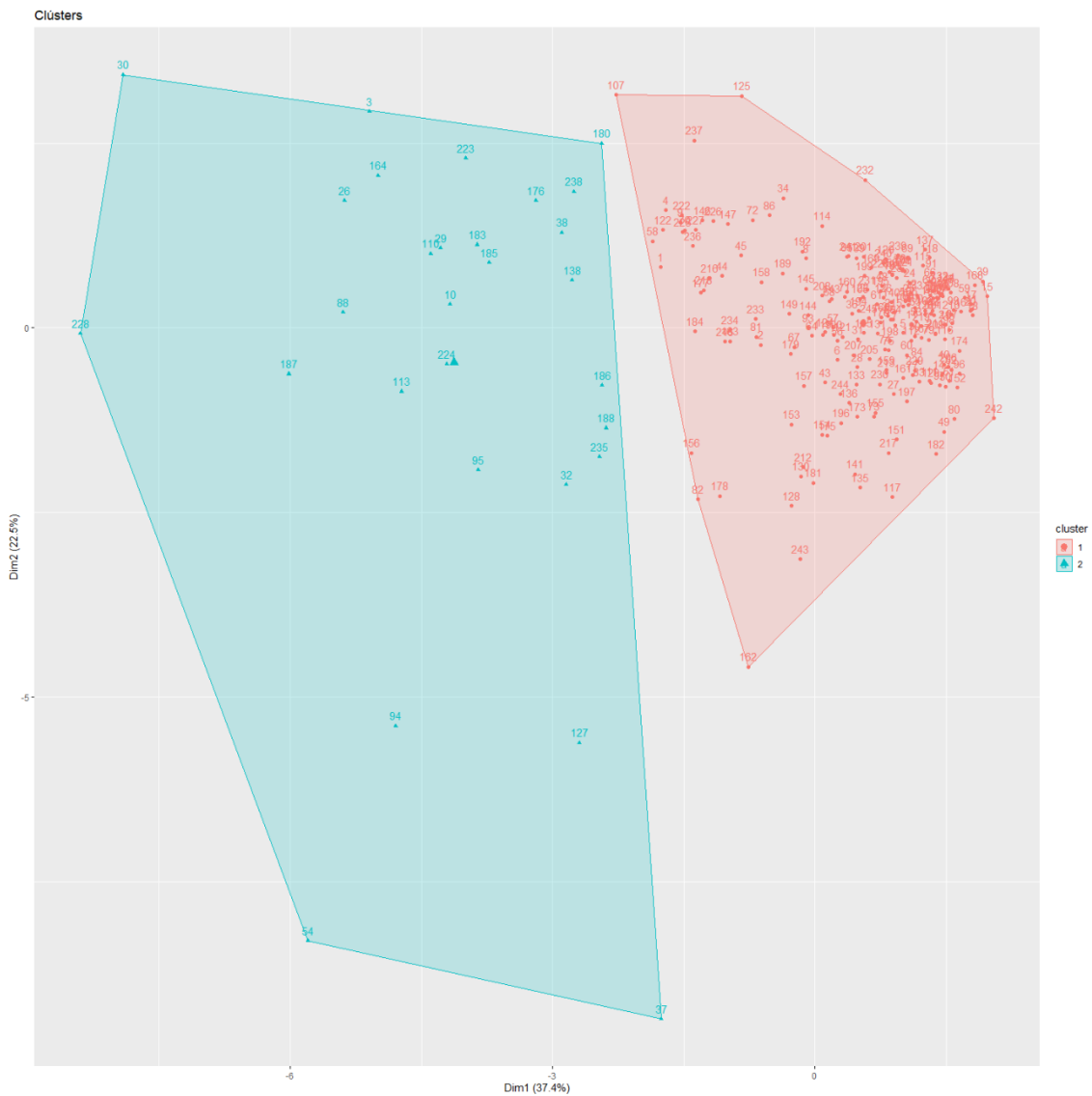
Se crearon los clústeres por K-means usando 9 de los índices con mejor rendimiento en los análisis previos: VSG/C3, VSG/C4, neutrófilo/linfocito, neutrófilo/C3, neutrófilo/C4, VSG/PCR, C3/C4, linfocito/C3 y linfocito/C4.

Usando en comando NbClust se obtuvo que 7 índices proponían 2 clústeres, 7 proponían 3 clústeres, 4 proponían 4 clústeres, 1 proponía 6 clústeres, 4 proponían 7 clústeres, 1 proponía 8 clústeres y 3 proponían 10 clústeres. Con lo anterior se definió hacer análisis con 2 clústeres. En la ilustración 5 se muestran los clústeres obtenidos y en la ilustración 6 se muestra el dendograma de los clústeres.

Luego se realizó validación de los clústeres usando el método de Silhouette, encontrando para el clúster 1 un *width* de 0,61 y para el clúster 2 un *width* de 0,02. En la ilustración 7 se muestra la gráfica de la validación interna de los clústeres.

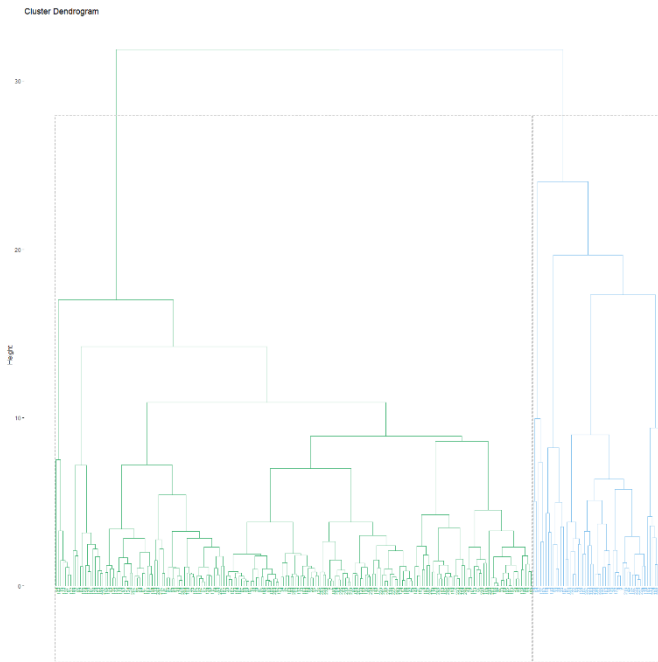
*Ilustración 5. Plot de los clústeres*



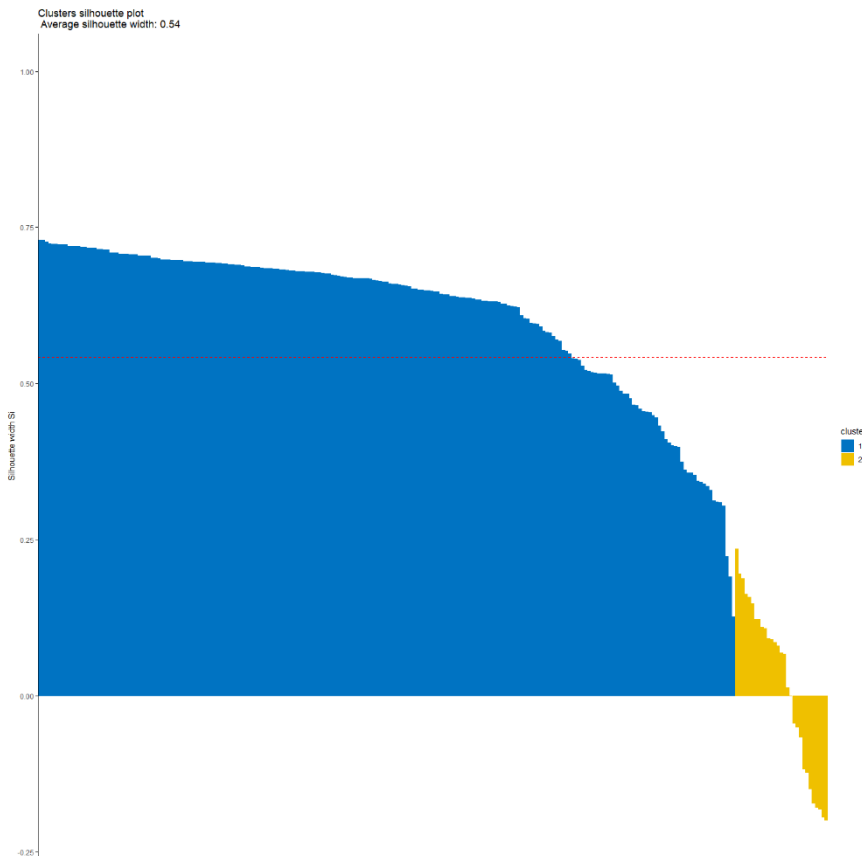


Luego se realizó análisis de comparación entre los dos clústeres creados para definir si los índices empleados en la creación de los clústeres pudieran diferenciar los pacientes según el desenlace principal (solo recaída, solo infección, infección y recaída o sin infección y sin recaída). Adicionalmente se evaluó si había diferencia entre los dos clústeres en cuanto al tipo de recaída presentada. En la tabla 12 se muestran estos resultados.

*Ilustración 6. Dendograma de los clústeres*



*Ilustración 7. Validación interna de los clústeres por método Silhouette*



*Tabla 12. Comparación de los clústeres*

Variable	Clúster 1	Clúster 2	p
----------	-----------	-----------	---

Recaída renal	53 (24,42%)	18 (62,07%)	<0,0001
Recaída neurológica	12 (5,99%)	4 (13,79%)	0,120
Recaída vascular	17 (7,83%)	5 (17,24%)	0,095
Recaída musculoesquelética	23 (11,52%)	4 (13,79%)	0,722
Recaída mucocutánea	26 (11,98%)	11 (37,93%)	0,001
Recaída en serosas	12 (5,53%)	5 (17,24%)	0,036
Recaída inmunológica	52 (23,96%)	19 (65,52%)	<0,0001
Recaída hematológica	56 (25,81%)	17 (58,62%)	0,001
Recaída pulmonar	11 (5,07%)	5 (17,24%)	0,028
Recaída cardiaca	1 (0,46%)	1 (3,45%)	0,222
Recaída gastrointestinal	2 (0,92%)	0 (0%)	0,778
Índice VSG/PCR	39 (12,5 – 110,9)	21 (6,88 – 33,95)	0,0085
Índice C3/C4	4,87 (3,92 – 6,3)	10,9 (7,68 – 13,18)	<0,0001
Índice VSG/C3	0,33 (0,17 – 0,58)	1,35 (0,93 – 2,26)	<0,0001
Índice VSG/C4	1,5 (0,83 – 3,11)	12,90 (9,4 – 12,9)	<0,0001
Índice neutrófilo/linfocito	3,09 (1,8 – 5,7)	4,1 (2,14 – 10,23)	0,0454
Índice neutrófilo/C3	49,3 (30,7 – 75,7)	88 (68,1 – 155,9)	<0,0001
Índice neutrófilo/C4	235,7 (146,4 – 400)	1000 (694 – 1818)	<0,0001
Índice linfocito/C3	14,5 (9,9 – 20)	20,6 (15,9 – 31,1)	0,0011
Índice linfocito/C4	66,15 (40,5 – 104,5)	258 (130 – 350)	<0,0001
Tipo de paciente:			0,002
Infección	39 (17,97%)	2 (6,9%)	
Infección y recaída	27 (12,44%)	11 (37,93%)	
Recaída	79 (36,41%)	12 (41,38%)	
Sin infección y sin recaída	72 (33,18%)	4 (13,79%)	

#### 4. Discusión

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune heterogénea caracterizada por autoanticuerpos y una respuesta inflamatoria descontrolada. Esta enfermedad tiene múltiples manifestaciones y se puede presentar como un síndrome febril, creando un reto diagnóstico para el clínico que busca diferenciar actividad de la enfermedad e infección, condición que suele estar presente en la historia natural de la enfermedad secundario a varios factores como desregulación del sistema inmune e inmunosupresión terapéutica.

Esta es la primera vez conocida que se realiza evaluación de diferentes índices en busca de diferenciar actividad de la enfermedad e infección en una población colombiana. En el presente estudio se encontró que el 36,9% de los sujetos presentaron recaída, el 16,6% infección y el 15,4% presentaron tanto infección como recaída. Llama la atención el porcentaje de infección con respecto a otros estudios, en los cuales se describió una prevalencia más alta de infección comparados con nuestros resultados, probablemente secundario a factores intrínsecos de la población que se deberán evaluar en futuros estudios (2,10).

En el estudio publicado por Littlejohn y colaboradores, se encontró que el aumento en una unidad de la relación VSG/PCR se asoció con un incremento del 17% en la probabilidad de atribuir la fiebre a actividad de LES comparado con infección (OR 1.17, IC 95% 1.04-1.31,  $p=0.009$ )(19). Sin embargo en el presente estudio no se encontraron resultados similares. Al evaluar la predicción de actividad de la enfermedad en nuestro estudio, el índice VSG/PCR tuvo una sensibilidad del 26.5%, con una especificidad de 89%, con un mejor punto de corte de 122.4 y un área bajo la curva de 0.49; pero al hacer la evaluación del riesgo de presentar el desenlace no se encontró significancia estadística (OR 0.99,  $p=0.99$ ), encontrando así que en nuestra población este índice no fue útil para discriminar infección de actividad de la enfermedad, sin embargo para el diagnóstico de infección tuvo una muy buena sensibilidad (84,4%)

Otro índice evaluado previamente fue la relación neutrófilo/linfocito, en la cual Broca-García y colaboradores encontraron que un corte mayor o igual a 6.3 de la relación neutrófilo/linfocito tenía sensibilidad del 70%, una especificidad del 85%, un valor predictivo positivo del 83% y un valor predictivo negativo del 74%

para detectar pacientes con infecciones no virales(24). En el presente estudio se encontraron medidas clasificatorias similares, pero con un punto de corte más bajo de 5.1 para presentar infección con una curva ROC de 0.709.

En 2018 Soliman y colaboradores en un estudio con 150 pacientes, donde se evaluó el índice plaqueta/linfocito para la detección de la actividad de la enfermedad, encontraron que punto de corte óptimo era de 132.9, con una sensibilidad del 95%, especificidad del 50% y una curva ROC de 0.762. En el presente estudio en cambio, con un punto de corte más alto de 184.2, tuvo medidas clasificatorias limitadas, siendo la sensibilidad del 56.8% y la especificidad del 16.5% para actividad de la enfermedad con una curva ROC de 0.475, siendo este índice una medida poco óptima para evaluar actividad de la enfermedad, pero con un corte de 104,6 se encontró una especificidad del 95,1% para infección, lo cual podría ser de utilidad en la práctica clínica.

Al hacer la evaluación de los múltiples índices, es de resaltar en este estudio el desempeño de la relación linfocito/C4 para la predicción de infección. Este índice obtuvo una curva ROC de 0.75 para un punto de corte de 66.7 con una sensibilidad de 60.5% y una especificidad de 80.5%, esto con OR de 0.98 que alcanzó la significancia estadística ( $p < 0.001$ ) y adecuada validez interna (Hosmer-Lemeshow 0.06). Esto se puede explicar por comportamiento de la fracción del complemento C4 ante la infección, el suele aumentar o mantenerse igual comparado con la actividad que lo disminuye(34). Este es el primer estudio conocido en evaluar esta relación.

Múltiples índices alcanzaron buenos niveles de medidas clasificatorias para los diferentes desenlaces, tales como la especificidad de los índices ferritina/C3 y ferritina/C4 para los pacientes con solo infección, o la especificidad de la relación ferritina/VSG para actividad.

Adicionalmente en nuestro estudio el análisis mostró dos clústeres de acuerdo con los índices que es escogieron para conformarlos. Este es el primer estudio conocido donde a partir de índices se buscó agrupar los grupos. El primer clúster se caracterizó principalmente por sujetos con niveles más bajos de la mayoría de los índices comparados con el clúster 2 a excepción del índice VSG/PCR. Aquellos pacientes pertenecientes al clúster 1 tuvieron menos prevalencia de

recaída renal, mucocutánea, de serosas, inmunológica, y hematológica. Llamativamente hubo mayor prevalencia del desenlace infección en este clúster y menor de desenlace recaída.

Dentro de las ventajas del estudio está que este es el primero en la región en evaluar la capacidad discriminativa de los diferentes índices en un reto clínico diagnóstico. Además, en este trabajo se indagaron por otros índices que no habían sido considerados previamente en la literatura, con resultados prometedores como la relación linfocito/C4. Los resultados de este trabajo pueden generar diferentes hipótesis para estudios subsecuentes, como diferenciar los tipos de infecciones para mejorar la capacidad discriminativa. Dentro de las desventajas está la naturaleza retrospectiva de este lo que puede llevar a la presencia de sesgo de información el cual se trató de mitigar usando personal entrenado para la recolección de datos.

## **5. Conclusiones**

Es un reto diagnóstico diferenciar entre infección y actividad de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico dado que las manifestaciones clínicas son similares. De lo múltiples índices evaluados se encontró que aquellos reportados en la literatura con buena capacidad discriminativa no tuvieron buen desempeño en el presente estudio. Se encontró que el índice linfocito/C4 podría diferenciar aquellos pacientes con infección. Es necesario realizar futuros estudios para identificar con más precisión aquellas características diferenciadoras y así hacer intervención terapéutica oportuna.

## **6. Bibliografía**

1. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. In: The Lancet. Lancet Publishing Group; 2014. p. 1878–88. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673614601288/fulltext>
2. Jung JY, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. Vol. 32, Korean Journal of Internal Medicine. Korean Association of Internal Medicine; 2017. p. 429–38.

Available from: [/pmc/articles/PMC5432804/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099519/)

3. Hagberg N, Rönnblom L. Systemic Lupus Erythematosus - A Disease with A Dysregulated Type I Interferon System. Vol. 82, *Scandinavian Journal of Immunology*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 199–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099519/>
4. Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol*. 2015 Feb 1;45(2):344–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25378177/>
5. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Med*. 2006 Aug;119(8):700–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16887417/>
6. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2550–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16868977/>
7. Wang Z, Wang Y, Zhu R, Tian X, Xu D, Wang Q, et al. Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: A systemic review of observational studies. *Med (United States)*. 2015 May 1;94(17):e794. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25929930/>
8. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and Clinical Spectrum of Infections in Systemic Lupus Erythematosus. Vol. 35, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. *Rheum Dis Clin North Am*; 2009. p. 75–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19480998/>
9. Suh CH, Jeong YS, Park HC, Lee CH, Lee J, Song CH, et al. Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(2):191–4.
10. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: A prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006 Sep 2;15(9):584–9.

Available from:

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203306071919>

11. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramon Garrido E, Danieli MG, 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 Aug;46(8):2121–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12209517/>
12. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011 May;20(6):588–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21436216/>
13. Yu J, Xu B, Huang Y, Zhao J, Wang S, Wang H, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):457–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24252006/>
14. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):814–9.
15. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct 15;55(5):799–806. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.22224>
16. Bertouch J V., Roberts Thompson PJ, Feng PH, Bradley J. C-reactive protein and serological indices of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(6):655–8. Available from: </pmc/articles/PMC1001323/?report=abstract>



17. ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CG. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol.* 1990 Dec;17(12):1642–8.
18. Bravo MG, Alarcon-Segovia D. C-reactive protein in the differential diagnosis between infection and disease reactivation in SLE. *J Rheumatol.* 1981;8(2):291–4.
19. Littlejohn E, Mph D, Marder W, Lewis E, Francis S, Jackish J, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus.* 2018 Jun;27(7):1123-1129.
20. Yoldas H, Karagoz I, Ogun MN, Velioglu Y, Yildiz I, Bilgi M, et al. Novel Mortality Markers for Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med.* 2020 Apr 1;35(4):383–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29334832/>
21. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Dec;105(6):606–13.
22. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, Horgan PG, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Dec 1;7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29196718/>
23. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection.* 2017 Jun 1;45(3):299–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995553/>
24. Broca-Garcia BE, Saavedra MA, Martínez-Bencomo MA, Montes-Cortes DH, Jara LJ, Medina G, et al. Utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio plus C-reactive protein for infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019 Feb 1;28(2):217–22. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203318821176>

25. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, Isenberg DA, Machin SJ. Increased circulating platelet-leucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Br J Haematol.* 2001;115(2):451–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11703349/>
26. Feng JF, Huang Y, Chen QX. Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014 Mar 19;12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24641770/>
27. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol.* 2016 Jul 1;36:94–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27111516/>
28. Soliman WM, Sherif NM, Ghanima IM, EL-Badawy MA. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in systemic lupus erythematosus: Relation with disease activity and lupus nephritis. *Reumatol Clin.* 2020 Jul 1;16(4):255–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30166230/>
29. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Rincón-Riaño DN, Gutiérrez Dávila JM, Rosselli D. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: data from the national health registry 2012–2016. *Lupus.* 2019 Sep;28(10):1273–8.
30. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. Vol. 14, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 1043–53.
31. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. Vol. 22, *Lupus*. Lupus; 2013. p. 1286–94.

32. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, Martínez-Blanco J, Cañas CA, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. Vol. 56, *Rheumatology (Oxford, England)*. *Rheumatology (Oxford)*; 2017. p. i46–54.
33. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, Jackish J, McCune WJ, et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus*. 2018 Jun;27(7):1123–9.
34. Hebert LA, Cosio FG, Neff JC. Diagnostic significance of hypocomplementemia. Vol. 39, *Kidney International*. 1991.