

**Caracterización y factores asociados a mortalidad
de pacientes adultos con Lupus Eritematoso
Sistémico (LES) que ingresaron a la unidad de
cuidados intensivos en un centro hospitalario de
cuarto nivel de Medellín – Colombia desde el año
2014 hasta el año 2018**

**LUIS CARLOS GUZMAN NARANJO
JAIME ANDRÉS QUINTERO HURTADO**

Director(es):

**Luis Alonso González Naranjo
Gloria María Vásquez Duque
Mauricio Restrepo Escobar**

**Trabajo de Investigación para obtener el título de:
Especialistas en Reumatología**



**UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
FACULTAD DE MEDICINA
MEDELLIN
2020**

RESUMEN

Introducción: Alrededor de un 10-25% de los pacientes con enfermedades autoinmunes requieren hospitalización y una tercera parte de éstos ingresará a la unidad de cuidados intensivos (UCI) por exacerbación de la enfermedad autoinmune, infecciones asociadas o efectos adversos de fármacos. Específicamente por LES se ha descrito tasas de mortalidad en UCI que van entre el 29.2 % y 57.6% siendo la infección la principal causa de ingreso y muerte, seguida por la enfermedad cardiovascular, la insuficiencia renal, la actividad de la enfermedad y la enfermedad cerebrovascular.

Objetivo: Describir las características sociodemográficas, clínicas e inmunológicas de una población de pacientes con LES que ingresó a la UCI del Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia entre los años del 2014 al 2018.

Métodos: Se realizó un estudio observacional analítico por medio de una cohorte retrospectiva de pacientes con edad ≥ 16 años con diagnóstico de LES que ingresaron a UCI en el periodo comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2018 en el hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín, Colombia.

Resultados: Se incluyeron 111 registros de pacientes en la base de datos, La distribución por etnia en mayor porcentaje correspondió a mestizos con 98 pacientes (88.2%) y 37 (33.3%) fallecieron. El compromiso renal fue el más frecuente en un 78.4%. La infección fue la principal causa de ingreso a la UCI en un 55% y la recaída o aumento en la actividad del LES fue causa de ingreso a UCI en el 18% de los casos. La bacteriemia fue el proceso infeccioso más frecuente (31 pacientes), seguido por el pulmón y/o pleura (28 pacientes) y la infección gastrointestinal, siendo los gérmenes Gram negativos los más frecuentemente aislados. En el análisis multivariado el sexo femenino, el APACHE II mayor o igual a 20, el SLEDAI 2K > 4 y el recuento de plaquetas < 100.000 /ul se asociaron de forma independiente a mayor mortalidad y la etnia mestiza se asoció con menor probabilidad de morir en comparación con afroamericanos.

Conclusiones: En este estudio 1 de cada 3 pacientes con LES que ingresaron a la UCI fallecieron, las infecciones fueron la principal causa de ingreso y mortalidad en UCI, encontrando como factores independientes asociados a mortalidad el sexo femenino, puntajes de APACHE II mayor o igual a 20, el SLEDAI 2K > 4 puntos, recuento de plaquetas < 100.000 /ul y la etnia mestiza se asoció con menor probabilidad de morir en comparación con pacientes afroamericanos.

**Caracterización y factores asociados a mortalidad de
pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico
(LES) que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos
en un centro hospitalario de cuarto nivel de Medellín –
Colombia desde el año 2014 hasta el año 2018.**

Jaime Quintero-Hurtado, MD, Esp.
Luis Guzmán-Naranjo, MD, Esp.

Tutor (es):

Luis González-Naranjo, MD, Esp.
Gloria María Vásquez Duque, MD, Esp., PhD.
Mauricio Restrepo-Escobar, MD, M.Sc, Esp.

Trabajo de grado para optar al título de
Especialista en Reumatología

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Medellín
2020

Introducción.

Las enfermedades autoinmunes son un conjunto de patologías de etiología desconocida, con manifestaciones clínicas diversas, que involucra el compromiso de órganos vitales, y que suelen afectar comúnmente a personas jóvenes en edad reproductiva (1). Estas enfermedades representan una elevada carga en salud pública teniendo presente las implicaciones en cuanto a costos relacionados con el tratamiento, intervenciones médicas, discapacidad, incapacidades y mortalidad asociada (2,3).

Alrededor de un 10-25% de los pacientes con enfermedades autoinmunes requieren hospitalización y una tercera parte de éstos ingresará a la unidad de cuidados intensivos (UCI) (4). Las causas que motivan el ingreso a UCI incluyen: exacerbación de la enfermedad autoinmune, con nuevas manifestaciones o empeoramiento de manifestaciones ya conocidas, infecciones asociadas, efectos adversos de fármacos, glucocorticoides e inmunosupresores, usados en el tratamiento, neoplasias y complicaciones no relacionadas con la enfermedad (4,5).

Respecto a las enfermedades autoinmunes, el lupus eritematoso sistémico (LES), y las vasculitis sistémicas representan las dos enfermedades con mayor tasa de ingreso a UCI correspondiendo al 33.3% del total de ingresos por estas patologías (6,7); Los factores descritos asociados con la mortalidad en pacientes con enfermedades autoinmunes admitidos en la UCI son el APACHE II, SOFA, duración de la estadía, presencia de choque, comorbilidades, uso de vasopresores y fármacos inmunosupresores (5,8–10).

Si tenemos en cuenta exclusivamente al LES, se ha descrito en diferentes cohortes retrospectivas tasas de mortalidad en UCI que van entre el 29% y 58% (10,11). Cuando se han evaluado las causas de ingreso a la UCI de estos pacientes, las infecciones y las asociadas a actividad de la enfermedad se han descrito como las principales, siendo la sepsis la que ocupa el primer lugar, hasta en un 80.3% (12), y las asociadas a actividad de la enfermedad alcanzan a ser hasta el 55.6% en algunas series (13); otras causas de ingreso como las relacionadas a

comorbilidades o efectos adversos de los medicamentos también se han encontrado reportadas (14).

Mucho se ha estudiado sobre el pronóstico de los pacientes con LES. En el estudio de Wu et al., realizado en China, se analizó prospectivamente 665 pacientes con diagnóstico de LES con un seguimiento promedio de 5.47 ± 4.62 años. Los autores encontraron una mortalidad de 12.2% (81/665 pacientes fallecieron). Es de aclarar que este estudio no fue realizado solo para pacientes que ingresaron a UCI y dentro de las causas de muerte descritas 35.8% se relacionaron a infección, 16.1% a enfermedad cardiovascular, 14.8% a insuficiencia renal, 14.8% a actividad de la enfermedad y 9.9% a enfermedad cerebrovascular (15).

Cuando se analiza la mortalidad de los pacientes con LES ingresados a UCI, las infecciones representan la principal causa siendo responsables del 91% de las muertes en la serie descrita por Siripaitoon et al. De los procesos infecciosos, la neumonía con el 40%, la septicemia con un 10% y la infección de tejidos blandos con un 10% fueron los principales (12); esto está en concordancia con hallazgos reportados en otras series descritas como la de Zamir G et al, en la cual las infecciones representaron un 87.5% de las causas de mortalidad, siendo el pulmón en un 55% de los casos el sitio de infección más frecuente (13).

En cuanto al compromiso por actividad de la enfermedad, se ha evaluado separadamente los órganos más comprometidos asociados con ingreso a la UCI. En el estudio llevado a cabo por Siripaitoon et al. el compromiso renal estuvo presente en el 70.5% de los pacientes, de los cuales 36.1% requirió inicio de terapia de reemplazo renal, mientras que el compromiso hematológico y el lupus neuropsiquiátrico representaron un 59% y 14.8% respectivamente (12).

En un estudio realizado en Bogotá, Colombia, Carrizosa et al. evaluaron los factores asociados a mortalidad en pacientes con enfermedades autoinmunes que ingresaron a la UCI, las cuales representaron al menos el 3% de las admisiones, siendo LES la patología más frecuente entre todas las enfermedades reumatológicas en este estudio (48%), y la presencia de choque o el requerimiento

de ventilación mecánica fueron las causas más frecuentes asociada con el ingreso a UCI en estos pacientes. Los factores asociados con mortalidad fueron la presencia de choque distributivo al ingreso a UCI, hemoglobina < 8 g/dl, uso de citostáticos antes de la admisión a UCI y bajos niveles séricos de complemento C3 (16).

Objetivo general.

Describir las características sociodemográficas, clínicas e inmunológicas de una población de pacientes con LES que ingresó a la UCI del Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia entre los años del 2014 al 2018.

Objetivos específicos.

- Determinar las causas de ingreso a UCI de pacientes con LES.
- Determinar las complicaciones presentadas en pacientes con LES durante su estancia en UCI relacionadas con la actividad de la enfermedad, el tratamiento o comorbilidades.
- Determinar los factores de riesgo asociados con la mortalidad en UCI en pacientes con LES.

Pacientes y métodos.

Tipo de estudio y población.

Se realizó un estudio observacional analítico por medio de una cohorte retrospectiva de pacientes con edad ≥ 16 años con diagnóstico de LES que ingresaron a UCI en el periodo comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2018 en el hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín, Colombia.

Criterios de inclusión.

- Paciente con diagnóstico de LES previo o durante el ingreso a UCI por criterios ACR o SLICC (17,18). Cada ingreso a UCI se analizó como un evento independiente. No hubo criterios de exclusión.

Plan de recolección de datos.

Se registraron los datos recolectados de la historia clínica en un formato único con las variables en estudio y se le asignó a cada paciente un número de identificación (ID) único. Se recolectaron los datos en un periodo de 6 meses después de la aprobación del proyecto por el comité de ética del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Aspectos éticos.

Se cumplió con las buenas prácticas clínicas vigentes para realizar investigación clínica. Los datos son anónimos y no se destinaron para algo diferente a lo planteado. A cada paciente se le asignó un identificador único que se adicionó a la secuencia.

El estudio se realizó bajo las normas bioéticas internacionales vigentes como el código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, y el reporte Belmont, igualmente las normas del código civil colombiano, en su artículo 1502, la ley 23 del 1981, decreto 3380 de 1981 y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, en los cuales se establecen las normas científico técnico administrativas para la investigación en salud, y según éstas acogiendo los principios éticos fundamentales como el principio de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Dado que el artículo se basó exclusivamente en la revisión de archivos clínicos se consideró que no generó riesgo y prescindió de obtener consentimiento informado.

Plan de procesamiento de datos.

Para analizar la información presentamos las variables cuantitativas con promedios y desviaciones estándar o con medianas y rangos intercuartílicos dependiendo de la verificación de distribución normal evaluada por medio de la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cualitativas serán presentadas por medio de frecuencias absolutas y porcentajes.

Se realizaron análisis multivariados exploratorios por medio de regresión logística para explorar posibles factores asociados con **mortalidad**. Se tuvieron en cuenta características basales incluyendo **actividad de la enfermedad, manifestaciones clínicas como nefritis o compromiso neuropsiquiátrico o pulmonar y el uso de inmunosupresores durante el tiempo de estancia en UCI**. En cada uno de los casos se incluyeron aquellas variables con una $p < 0.05$ además de aquellas que a juicio de los investigadores se incluyeron como potenciales variables de confusión.

Resultados

Características sociodemográficas

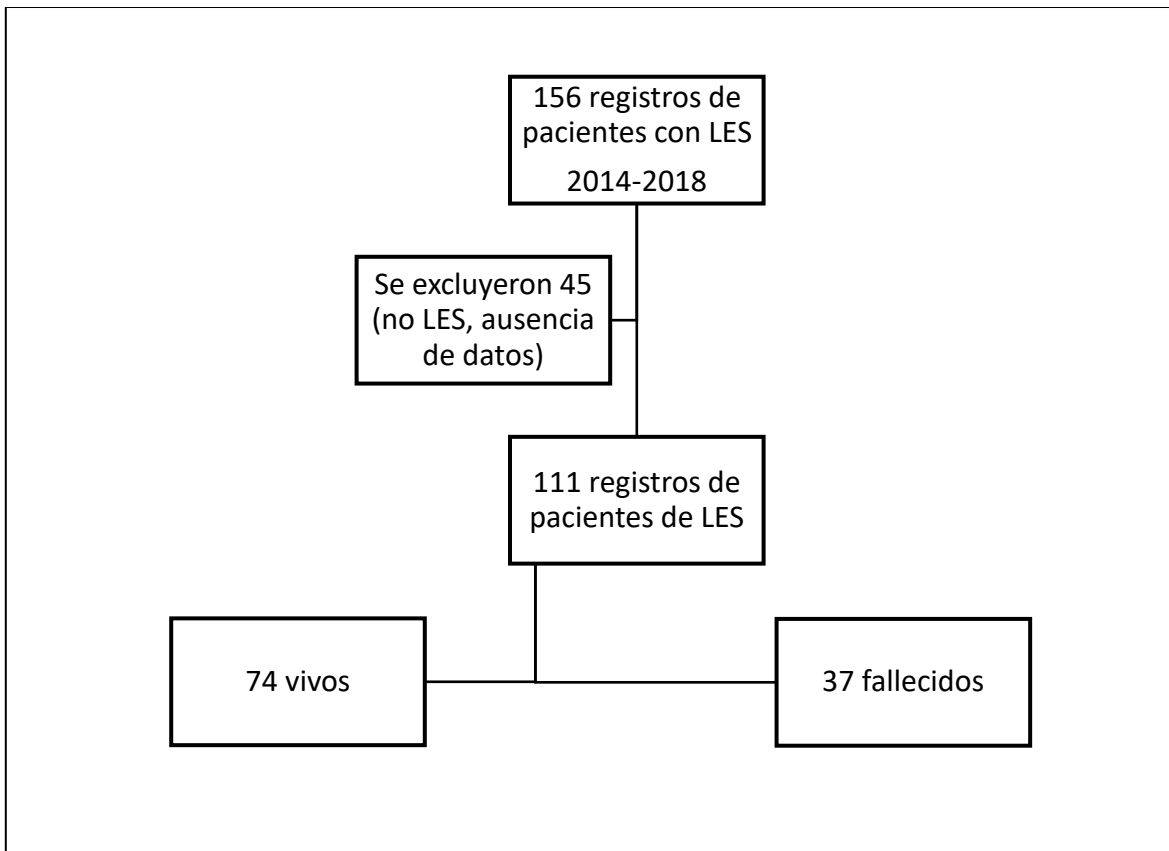


Figura 1. Flujograma que ilustra la captación de pacientes reclutados en el estudio.

Se evaluaron 156 registros de pacientes de los cuales se incluyeron 111 en la base de datos. Se excluyeron 45 registros por ausencia de datos o por tener un diagnóstico diferente a LES (como se puede apreciar en la Figura 1). Del total de la muestra 92 pacientes (82.8%) eran mujeres y 19 (17.2%) eran hombres. La distribución por grupos étnicos en mayor porcentaje correspondió a mestizos con 98 pacientes (88.2%), 11 pacientes eran afroamericanos (9.9%), 1 paciente (0.9%) era indígena y 1 paciente (0.9%) blanco. La edad promedio de la población fue de 32 años (RIQ 25-42), con 63 pacientes (56.8%) provenientes del área urbana y 48 (43.2%) del área rural. Respecto al nivel socioeconómico, 67 pacientes (60.3%) eran de estrato 1 y 2 (ingresos bajos). Se evaluó el tabaquismo y el alcohol como factores de riesgo los cuales estuvieron presentes en 6 (5.4%) y 7(6.3%) pacientes, respectivamente. Del total de pacientes, 37 (33.3%) fallecieron (**tabla 2**).

Causas de ingreso

La infección fue la principal causa de ingreso a la UCI en un 55% (incluyendo los pacientes que presentaban concomitantemente un proceso infeccioso y actividad del LES). La infección como causa de ingreso fue significativamente mayor en los fallecidos que en quienes sobrevivieron (70.3% Vs 47.3% $p = 0.022$) (**tabla 5**). Aparte de la infección como la principal causa de ingreso a UCI, la recaída o aumento en la actividad del LES fue responsable de ingreso a UCI en el 18% de los pacientes y ambas, infección y actividad, fue la causa de ingreso a UCI en el 15% de los casos y las comorbilidades en el 30.6%. Las comorbilidades incluyeron cuidados posquirúrgicos (3 pacientes), convulsiones (2 pacientes), accidente cerebrovascular (1 paciente), embolia pulmonar (1 paciente), edema pulmonar cardiogénico (16 pacientes), angioedema (1 paciente), falla renal con necesidad de diálisis (5 pacientes), cetoacidosis diabética (1 paciente), PRESS (1 pacientes), hematoma retroperitoneal (1 paciente), hemorragia subaracnoidea (1 paciente) y sobre anticoagulación (1 paciente) (**tabla 1**).

En los pacientes infectados, la bacteriemia fue el proceso infeccioso más frecuente (31 pacientes), seguido en orden de frecuencia por el compromiso pulmonar y/o pleural (28 pacientes) y gastrointestinal (9 pacientes). Un menor número de casos ingresaron a la UCI con focos infecciosos urinario (5 pacientes), cutáneo (2 pacientes), musculoesquelético (2 pacientes), peritoneal (2 pacientes) y SNC (1 pacientes). En cuanto al tipo de germen aislado, los gérmenes Gram negativos (30 pacientes) fueron los más frecuentes, seguidos por bacterias Gram positivas (16 pacientes) y en menor proporción hongos y micobacterias tuberculosas, en 7 y 5 pacientes, respectivamente.

Tabla 1. Causas de ingreso a UCI

Causa de ingreso	n (%)
Infección	40 (36)
Actividad del LES	20 (18)
Infección y actividad	17 (15.3)
Otros* (asociado a comorbilidad)	34 (30.6)

Tabla 2. Características sociodemográficas

Variable	Total (n=111)	Vivos (n=74)	Muertos (n=37)	p
Edad en años (RIQ)	32 (25-42)	30.5 (25-44)	35 (27-39)	0.655*
Sexo femenino (%)	92 (82.9)	59 (79.7)	33 (89.2)	0.288#
Afroamericanos (%)	11 (9.9)	9 (12.2)	2 (5.4)	0.331#
Procedencia urbana (%)	63 (56.8)	43 (58.1)	20 (54.1)	0.684
Estrato (%)				
1 (Ingresos bajos)	4 (3.6)	3 (4.1)	1 (2.7)	0.635#
2 (Ingresos bajos)	63 (56.8)	40 (54.1)	23 (62.2)	
3 (Ingresos medios)	35 (31.6)	26 (35.1)	9 (24.3)	
4 (Ingresos medios)	9 (8.1)	5 (6.8)	4 (10.8)	
Tabaquismo activo o previo (%)	6 (5.4)	5 (6.8)	1 (2.7)	0.662#
Etilismo activo o previo (%)	7 (6.3)	7 (9.5)	0 (0)	0.093#

* Prueba de Mann-Whitney. # Prueba exacta de Fisher.

Características clínicas y paraclínicas de los pacientes

El compromiso por sistema/órgano fue muy homogéneo en todos los grupos, el compromiso renal fue el más frecuente en un 78.4% de los pacientes, seguido del compromiso hematológico (70.3%), cutáneo (64%) y cardiovascular (27%), sin encontrarse diferencias significativas en la frecuencia al comparar pacientes que sobrevivieron con los fallecidos (**tabla 3**). En cuanto al compromiso renal, el subtipo más frecuente fue la nefritis lúpica clase IV (41.3%). Respecto a los paraclínicos el recuento plaquetario fue el único que fue significativamente menor en los fallecidos (160/uL vs 248/uL, $p = 0.001$) con una diferencia estadísticamente significativa como factor asociado a mortalidad con un recuento de plaquetas menor a 100000 ($p: 0.003$) (**tabla 4**). El aumento en los títulos de antiDNA y disminución de C3 no mostraron diferencia estadística en los subgrupos ($p=0.196$, $p=0.301$, respectivamente). No se incluyeron análisis de los valores de C4 por la ausencia de datos en los registros (**tabla 4**).

Tabla 3. Características clínicas, compromiso por LES y su relación con mortalidad

Variable	Total (n=111)	Vivos (n=74)	Muertos (n=37)	<i>p</i>
Daño cutáneo (%)	71 (64)	46 (62)	25 (68)	0.576
Daño renal (%)	87 (78.4)	58 (78.4)	29 (78.4)	1.000
Daño neurológico (%)	14 (12.6)	9 (12.2)	5 (13.5)	0.840
Daño GI (%)	10 (9)	4 (5.4)	6 (16.2)	0.081#
Daño pulmonar (%)	22 (19.8)	13 (17.6)	9 (24.3)	0.400
Daño hematológico (%)	78 (70.3)	48 (64.9)	30 (81.1)	0.078
Daño cardiovascular (%)	30 (27)	20 (27)	10 (27)	1.000

* Prueba de Mann-Whitney. # Prueba exacta de Fisher. GI: gastrointestinal

Tabla 4. Hallazgos paraclínicos y su relación con mortalidad

Variable	Total (n=111)	Vivos (n=74)	Muertos (n=37)	p
ANA positivos (%)	110 (99.1)	73 (98.7)	37 (100)	1.000#
Anti-Ro (%)	48 (43.2)	31 (41.9)	17 (46)	0.684
Anti-La (%)	22 (19.8)	15 (20.3)	7 (18.9)	0.866
Anti-RNP (%)	40 (36)	27 (36.5)	13 (35.1)	0.889
Anti-Sm (%)	39 (35.1)	27 (36.5)	12 (32.4)	0.673
Creatinina (mg/dl) (RIQ)	1.8 (0.8-4.7)	1.8 (0.7-5)	1.9 (0.8-3)	0.757*
BUN (mg/dl) (RIQ)	30 (19-51)	30 (19-51)	31 (21-52)	0.516*
Hb (g/dl) (IC 95%)	9.1 (8.7-9.5)	9.4 (8.8-9.9)	8.6 (8-9.3)	0.049
Plaquetas	209 (132-305)	248 (156-327)	160 (66-264)	0.001*
Plaquetas <100000	23 (20.7)	11 (14.86)	12 (32.4)	0.003
Leucocitos	7.8 (5.2-12.8)	7.8 (5.1-12.8)	8.2 (5.8-12)	0.880*
Linfocitos	1 (0.5-1.4)	1 (0.6-1.4)	1 (0.4-1.2)	0.472*
Anti-DNA títulos (RIQ)	0 (0-40)	0 (0-20)	0 (0-80)	0.196*
Complemento C3 (mg/dl) RIQ	69 (40-101)	70 (42-101)	58 (36-100)	0.301*

* Prueba de Mann-Whitney. # Prueba exacta de Fisher.

Actividad de la enfermedad, daño y causas de ingreso a UCI

La actividad de la enfermedad en esta población se evaluó con SLEDAI2k, con una media de 6 en toda la muestra (rango: 0-16). El promedio del puntaje SLEDAI2k al ingreso a UCI fue más elevado en los fallecidos (promedio de 10, rango: 2-16) que en los vivos (promedio de 4, rango:0-14), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.112$). También se evaluó este puntaje en 2

subgrupos a partir de un SLEDAI2k >4 como valor de corte para actividad, encontrándose este último con mayor frecuencia en el grupo de pacientes fallecidos que ingresaron a la UCI (70.3% Vs 48.7%). Por otra parte, el daño se determinó por SLICC, el promedio de este score en la muestra evaluada fue de 1 (rango: 0-3), sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.229$). Tampoco hubo diferencias respecto al puntaje de APACHEII mayor o igual a 20 en pacientes vivos versus fallecidos en el análisis bivariado ($p=0.192$) (**tabla 5**).

Tabla 5. Actividad y daño al ingreso; infección y tratamiento en UCI

Variable	Total (n=111)	Vivos (n=74)	Muertos (n=37)	Valor p
Duración de la enfermedad en meses (RIQ)	36 (8-108)	24 (6-108)	36 (8-132)	0.880*
Índice de comorbilidad de Charlson (RIQ)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-0)	0.089*
SLEDAI2K (RIQ)	6 (0-16)	4 (0-14)	10 (2-16)	0.112*
SLEDAI2k>4 n (%)	62 (55.9%)	36 (48.7%)	26 (70.3%)	0.031
SLICC (RIQ)	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-3)	0.229*
APACHE II(RIQ)	14 (10-17)	14 (9-17)	15 (12-19)	0.192*
APACHE II mayor o igual a 20 (%)	19 (17.1)	11 (14.8)	8 (21.6)	0.375
Infección como causa de ingreso a UCI (%)	61 (55)	35 (47.3)	26 (70.3)	0.022
Infección comprobada durante estancia en UCI (%)	66 (59.5)	35 (47.3)	31 (83.8)	<0.001
Bacteriemia en UCI (%)	31 (27.9)	15 (20.3)	16 (43.2)	0.011
Uso previo de esteroide (%)	84 (75.7)	55 (74.3)	29 (78.4)	0.639
Dosis esteroide 3 meses previos (mg/día) (RIQ)	10 (0-20)	10 (0-20)	10 (0-20)	0.662*
Uso previo de azatioprina (%)	21 (18.9)	13 (17.6)	8 (21.6)	0.607

Uso previo de micofenolato (%)	15 (13.5)	10 (13.5)	5 (13.5)	1.000
Uso previo de ciclofosfamida (%)	18 (16.2)	10 (13.5)	8 (21.6)	0.275
Uso previo de antimalárico (%)	40 (36)	25 (33.8)	15 (40.5)	0.485
Uso previo de rituximab (%)	6 (5.4)	4 (5.4)	2 (5.4)	1.000#
Uso de esteroide en UCI (%)	104 (93.7)	70 (94.6)	34 (91.9)	0.684#
Dosis esteroide en UCI (mg/día) (RIQ)	20 (10-40)	20 (10-40)	25 (15-50)	0.317
Uso de antimalárico en UCI (%)	29 (26.1)	26 (35.1)	3 (8.1)	0.002#
Uso de ciclofosfamida en UCI (%)	13 (11.7)	11 (14.9)	2 (5.4)	0.213
Gammaglobulina en UCI (%)	15 (13.5)	7 (9.5)	8 (21.6)	0.077
Plasmaféresis en UCI (%)	9 (8.2)	5 (6.9)	4 (10.8)	0.481#
Bolos de esteroide (%)	31 (27.9)	19 (25.7)	12 (32.4)	0.454
Presión arterial media (mm Hg) (RIQ)	90 (73-111)	90 (80-111)	83 (69-95)	0.056*

* Prueba de Mann-Whitney. # Prueba exacta de Fisher.

Modelo multivariable para factores asociados a mortalidad

Se desarrollo un modelo multivariado por regresión logística donde se incluyeron variables demográficas, puntaje de actividad, daño y pronóstico, y compromiso de órgano/sistema por LES asociados a importante morbilidad, así como también el uso previo de esteroides o inmunosupresores y parámetros de laboratorio (hb y recuento de linfocitos), que incluía el análisis dicotomizado para el recuento de plaquetas (se separó este valor de la puntuación SLEDAI2k) mayor o menor de 100000 como factor asociado a mortalidad. En este análisis encontramos que el sexo femenino se asoció con mayor riesgo de mortalidad en la UCI (OR: 7.66, IC: 1.07-54.8, p : 0.942) y el grupo étnico mestizo se relacionó con un menor riesgo de fallecer en la UCI en comparación con los afroamericanos (OR: 0.10, IC: 0.01-0.87,

p : 0.038). La dicotomización en dos grupos por puntaje SLEDAI2k mostro que los pacientes con un SLEDAI2k >4 tienen un riesgo incrementado de morir en la UCI (OR:5.39, IC:1.16-25.00, p :0.031); el APACHEII mayor o igual a 20, a diferencia de los resultados obtenidos en el análisis bivariado, se muestra en este caso como otro factor asociado a mortalidad (OR: 13.72, p : 0.008, IC: 1.96-95.6); y finalmente la infección en UCI y el recuento disminuido de plaquetas menor a 100000 se mantienen como claros factores de riesgo para mortalidad de pacientes con LES que ingresan a UCI (OR: 15.1, IC: 2.42-94.59, p : 0.004; OR: 5.91, IC: 1.44-24.10, p : 0.013; respectivamente) **(tabla 6)**.

Tabla 6. Análisis multivariado por regresión logística. Variables independientes asociadas a mortalidad.

	OR	IC	p
Edad	1.00	0.95-1.04	0.942
Sexo femenino	7.66	1.07-54.8	0.042
Mestizos	0.10	0.01-0.87	0.038
Estrato medio (estrato 3 y 4)	0.65	0.19-2.20	0.492
Duración de LES	1.00	0.99-1.00	0.703
SLEDAI2k >4	5.39	1.16-25.00	0.031
SLICC	0.79	0.52-1.22	0.304
APACHE II mayor o igual a 20	13.72	1.96-95.6	0.008
Esteroides previo a UCI	0.44	0.08-2.39	0.345
Inmunosupresores	2.36	0.67-8.25	0.179
Compromiso renal	0.91	0.20-4.01	0.907
Compromiso Cardv*	0.69	0.19-2.46	0.574
Compromiso GI#	2.96	0.52-16.84	0.220
Antimalárico previo	0.63	0.16-2.35	0.495

Causa de Ingreso	1.54	0.28-8.25	0.611
Infección en UCI	15.1	2.42-94.59	0.004
Hb	0.94	0.71-1.24	0.688
Linfocitos	1.00	0.99-1.00	0.365
Plaquetas < 100000	5.91	1.44-24.10	0.013

*Cardv.: cardiovascular, #GI: gastrointestinal

Discusión.

Este estudio corresponde al primero en su tipo en Colombia que caracteriza de forma exclusiva los pacientes con LES que son hospitalizados en la UCI y describe factores asociados a mortalidad. Dentro de los hallazgos y acorde a lo presentado en otras series la mayoría de los pacientes fueron mujeres (82.9%); si bien no hay datos reportados en la literatura que hagan referencia a la distribución por género de los pacientes con LES que ingresan a la UCI se conoce con claridad el predominio de la enfermedad en la población femenina y autores como G-Zamir (13) y Aguirre-Valencia (19), mencionan el predominio del sexo femenino en los pacientes con LES que son hospitalizados, con un porcentaje del 77.8% y 89%, respectivamente. En nuestro estudio en el análisis multivariado el sexo femenino con un OR de 7.66 (p : 0.042, IC 95% 1.07 – 54.8), se asoció con mayor mortalidad, lo cual merece ser analizado con profundidad en estudios prospectivos, sin embargo esto se podría explicar por varias razones que incluyen las características de la población que recibe atención en nuestro centro hospitalario, que siendo de alta complejidad, incluye pacientes con LES muy agresivos que generalmente han recibido terapia en otros centros con refractariedad a la misma, lo cual tiende a seleccionar y homogeneizar la población en cuanto a la gravedad de la enfermedad.

El grupo étnico ha sido otro de los factores que desde antaño se ha estudiado para establecer diferencias en cuanto a morbimortalidad en pacientes con LES y

claramente se ha descrito peores desenlaces en pacientes afroamericanos influenciado entre varias razones por el temprano inicio y un curso más agresivo de la enfermedad. En registros previos E-Krishnan et al analizaron la relación entre el grupo étnico y mortalidad por LES en una corte de más de 20000 pacientes encontrando mayores tasas de mortalidad en los pacientes de origen afroamericano hasta 3 veces mayor que en caucásicos, explicado no solo por las características biológicas descritas en esta población sino por circunstancias socioeconómicas que limitan el seguimiento y el tratamiento (20). En nuestro estudio si bien la gran proporción de pacientes de la muestra estuvo representada por mestizos, al evaluar la el grupo etnico como variable independiente, observamos un mayor riesgo asociado a mortalidad para la población de afroamericanos (OR: 0.10, IC:0.01-0.87, p:0.038); lo cual ha sido descrito en otros estudios con una muestra más representativa de estas subpoblaciones, como el de Gomez-Puerta et al., quien reporta resultados similares a los de este estudio, con una menor tasa de mortalidad en asiáticos e hispanos en comparación con la población afro, explicado por la alta frecuencia de enfermedad cardiovascular como causa de muerte en este último grupo (21).

La tasa de mortalidad en UCI en nuestro estudio fue del 33.3%. Al comparar este valor con datos locales y globales encontramos diferencias que pueden estar asociadas con variaciones en las características de cada población determinada por factores ambientales, genéticos y socioeconómicos. Si tenemos en cuenta los datos nacionales, la tasa de muerte en nuestro estudio fue ligeramente superior a lo reportado por otros autores como Muñoz-Grajales y Bernal-Macías, quienes encontraron tasas de 22% y 24%, respectivamente (14,22). Por su parte, son mucho más variables las comparaciones de acuerdo a lo que muestran estudios en otros países, con datos muy similares a lo encontrado en un estudio de Israel con una tasa de mortalidad de 29.6% (13), un estudio en Brasil con una tasa 29.4% (23) y otro estudio en México en donde la tasa de muerte fue de 32.7% (24); siendo menor nuestra tasa de mortalidad a lo informado en dos estudios en Taiwán de 47% y 56.7%, respectivamente (25,26), uno en Sudáfrica de 53% (27) y otro en Tailandia con un 57% (12). Esta variabilidad en los datos mostrados se puede analizar desde

distintos puntos de vista y factores que condicionan los resultados finales, resaltando además del comportamiento más o menos agresivo de la enfermedad, otros factores como los socioeconómicos que condicionan la disponibilidad de estrategias diagnósticas y el inicio de una terapia oportuna y adecuada, lo cual explicaría por qué encontramos mayores tasas de mortalidad en países en vía de desarrollo.

Dentro de las causas de ingreso a UCI en nuestro estudio, encontramos que las infecciones ocuparon el primer lugar en un 55%; las causas restantes están asociadas a la actividad de la enfermedad en un 18% y otras causas estuvieron en relación a comorbilidades, procedimientos o cuidados posquirúrgicos (PRES, edema pulmonar, etc); Al comparar con los datos en otros estudios realizados encontramos cifras similares; en el ámbito nacional tres estudios evaluaron causas específicas de ingreso a UCI pero en pacientes con enfermedades autoinmunes, de estos, en el estudio de Carrizosa et al. (16) la infección fue la primera causa de ingreso a UCI en un 48.3% de los pacientes con LES y la actividad de la enfermedad en un segundo lugar en 33.3%; lo mismo sucedió en el estudio de Bernal et al. (14), que describe la infección como la primera causa de ingreso a UCI en un 45.3%, con un 16.6% que ingresaron por actividad relacionada a la enfermedad y un 13% por alguna complicación relacionada con la enfermedad autoinmune; también en el estudio de Camargo et al. (9), desarrollado en la Clínica Bolivariana de Medellín en Colombia, 38% de los pacientes ingresaron por infección, siendo esta la primera causa junto con los que ingresaron por actividad de la enfermedad (38%). En relación con la literatura internacional disponible no se aprecian cambios a los ya descritos, como lo documentado en el estudio de G.Zamir et al (13), en donde un 66.7% de los pacientes ingresaron a UCI por infección, siendo esta además la principal causa de muerte en un 87.5% del total, similar a lo identificado en nuestra cohorte en donde un 83.8% de los pacientes fallecieron por un proceso infeccioso relacionado.

De los sitios de infección identificados la bacteriemia fue la más frecuente (56.68%) seguido del foco pulmonar identificado hasta en el 15%; esto podría estar en

relación con el hecho que hasta un 42% de los pacientes del estudio necesitaron terapia de reemplazo renal por hemodiálisis, siendo este un claro factor de riesgo para ese tipo de infecciones. En cuanto al aislamiento microbiológico las bacterias Gram negativas siguen siendo la principal causa de infección (48%), en concordancia a lo descrito en series como la G.Zamir et al. con positividad en el 75% de los cultivos (**tabla 6**) (13). En los estudios existentes a la fecha la bacteriemia y la positividad para gérmenes Gram negativos se han relacionado con incremento de la mortalidad en la UCI (13), por lo que incluimos en el análisis multivariado el desarrollo de infecciones en la UCI como probable factor asociado a mortalidad obteniendo una diferencia estadísticamente significativa para esta variable (OR: 15.1, p:0.004, IC:2.42- 94.59).

Las escalas de severidad y pronóstico en UCI como el APACHEII y el SOFA también se han incluido en otros estudios con resultados contradictorios, cuando se han utilizado como predictor de mortalidad en pacientes con LES, como en los estudios de Hsu-CL et al y Ansell-SM et al, donde no se encontró asociación significativa (25,27). En nuestro estudio en el análisis multivariado el APACHE II mayor o igual a 20 tuvo una asociación significativa con la mortalidad (OR: 13.72, p: 0.008, IC: 1.96-95.6), datos similares a lo mencionado por Zamir et al. (13) en su estudio, donde el APACHE II con un corte mayor a 27, fue el mayor predictor de mortalidad en UCI (20) y estudios anteriores llevados a cabo por Alzeer et al en 2004 donde ya se había reportado un APACHE II mayor a 20 como predictor de mortalidad en la UCI (10) y el estudio de Fatemi et al. en donde valores altos en el APACHE II, el choque séptico y la duración de la ventilación mecánica, fueron las variables predictoras de mortalidad (28). En nuestra región estudios llevados a cabo en México y Brasil por Namendys-Silva SA et al y Couto et al, también reportaron esta variable como predictor de mortalidad en UCI en pacientes con LES (23,24), sin embargo se requieren estudios prospectivos en población específica de pacientes, para validar el uso de esta variable como predictor de mortalidad en UCI ya que los resultados obtenidos hasta el momento provienen de cohortes retrospectivas.

Escalas de actividad para LES como el SLEDAI2k también han sido descrito en otros estudios como predictor de mortalidad. Osama et al, en una cohorte prospectiva de pacientes con LES en Egipto ingresados a la UCI reportó el SLEDAI 2K con OR 1.29, (IC 95% 1.12–1.49; $p < 0.0001$) como predictor de mortalidad con una sensibilidad 84% y especificidad 90% ($p = 0.001$) (29), en nuestro estudio, tomando como pacientes activos aquellos con un SLEDAI2k mayor a 4, también se asoció con incremento en la mortalidad con un OR de 5.39 (IC del 95% 1.16- 25, $p: 0.004$). Esto puede ser explicado por el mayor uso de terapia inmunosupresora en este grupo de pacientes, incrementando la susceptibilidad a procesos infecciosos, que como ya describimos fue la primera causa de ingreso y de mortalidad (7); Por otra parte el recuento de plaquetas menor de 100.000/ul, también fue encontrada como un factor independiente asociado a muerte, si bien en otros estudios como el de Alzeer et al, ya se había reportado la trombocitopenia como predictor de mortalidad, su interpretación como valor aislado se hace complicado toda vez que su disminución pudiese estar asociado a complicaciones secundarias a procesos infecciosos o actividad de la enfermedad (10).

Finalmente debemos destacar, como lo hicimos al inicio, que este estudio es el primero en Colombia en caracterizar específicamente los pacientes con LES que ingresan a la UCI, siendo una fortaleza el número de pacientes obtenidos para el análisis de un centro de referencia de alta complejidad. Dentro de las limitaciones se encuentra el hecho de ser un estudio de características retrospectivas, lo cual hace más difícil el análisis completo de otras variables ante la ausencia de algunos datos, sin embargo, las conclusiones obtenidas sirven de cimientos para investigaciones posteriores que consideren evaluar factores específicos asociados a morbimortalidad en pacientes con LES.

En conclusión, en nuestro estudio se obtuvo una tasa de mortalidad del 33.3%, es decir 1 de cada 3 pacientes con LES que ingresan a la UCI fallecieron, las infecciones fueron la principal causa de ingreso y mortalidad en UCI y encontramos como factores independientes asociados a mortalidad el sexo femenino, puntajes de APACHE II mayor o igual a 20 , SLEDAI 2K > 4 puntos, recuento de plaquetas <

100.000 /ul y probablemente ser del grupo étnico mestizo se asociada con menor probabilidad de morir en comparación con afroamericanos.

Bibliografía

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. SHORT ANALYTICAL REVIEW Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. 1997;84(3):223–43.
2. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2003;2(3):119–25.
3. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune Diseases : A Leading Cause of Death Among Young and Middle-Aged Women in the United States. 2000;6325:1463–6.
4. Janssen NM, Karnad DR, Guntupalli KK. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: Epidemiology, clinical approach, management, and outcome. Crit Care Clin. 2002;18(4):729–48.
5. Godeau B, Boudjadja A, Dhainaut J, Schlemmer B, Chastang C, Brunet F, et al. Outcome of patients with systemic rheumatic disease admitted to medical intensive care units. 1992;(c):627–31.
6. J.M. Antón¹, P. Castro², G. Espinosa¹, M. Marcos¹, M. Gandía¹ RM, R. Cervera¹ JMN. Mortality and long-term survival prognostic factors of patients with systemic autoimmune diseases admitted to an intensive care unit: a retrospective study. Eur J Intern Med. 2013;24(June 2010):e114.
7. Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus : a prospective study. 2014;
8. Cavallasca JA, Del Rosario Maliandi M, Sarquis S, Nishishinya MB, Schwartz A, Capdevila A, et al. Outcome of patients with systemic rheumatic diseases admitted to a medical intensive care unit. J Clin Rheumatol. 2010;16(8):400–2.
9. Camargo JF, Tobón GJ, Fonseca N, Diaz JL, Uribe M, Molina F, et al.

Autoimmune rheumatic diseases in the intensive care unit: Experience from a tertiary referral hospital and review of the literature. *Lupus*. 2005;14(4):315–20.

10. Alzeer AH, Al-Arfaj A, Basha SJ, Alballa S, Al-Wakeel J, Al-Arfaj H, et al. Outcome of patients with systemic lupus erythematosus in intensive care unit. *Lupus*. 2004;13(7):537–42.
11. Heredia NC. Lupus eritematoso sistémico en la unidad de cuidados intensivos de medicina del Hospital. 18(4):192–9.
12. Siripaitoon B, Lertwises S, Uea-Areewongsa P, Khwannimit B. A study of Thai patients with systemic lupus erythematosus in the medical intensive care unit: Epidemiology and predictors of mortality. *Lupus*. 2015;24(1):98–106.
13. Zamir G, Haviv-Yadid Y, Sharif K, Bragazzi NL, Watad A, Dagan A, et al. Mortality of patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit – A retrospective single-center study. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;32(5):701–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.01.013>
14. Bernal-Macías S, Reyes-Beltrán B, Molano-González N, Augusto Vega D, Bichernall C, Díaz LA, et al. Outcome of patients with autoimmune diseases in the intensive care unit: A mixed cluster analysis. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1).
15. Wu G, Jia X, Gao D, Zhao Z. Survival rates and risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients in a Chinese center. *Clin Rheumatol*. 2014;33(7):947–53.
16. Carrizosa JA, Aponte J, Cartagena D, Cervera R, Ospina MT, Sanchez A. Factors associated with mortality in patients with autoimmune diseases admitted to the intensive care unit in Bogota, Colombia. *Front Immunol*. 2017;8(MAR):1–6.
17. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis*

- Rheum. 2012;64(8):2677–86.
18. Satoh M, Hamamoto T, Shibata T, Katoh M, Ashihara M, Takahashi M, et al. An Evaluation on the 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Japanese J Clin Immunol.* 1987;10(2):186–93.
 19. Aguirre-Valencia D, Suárez-Avellaneda A, Ocampo-Piraquive V, Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Nieto-Aristizábal I, et al. Mortality in patients with systemic lupus erythematosus in Colombia: a case series. *Clin Rheumatol.* 2019;38(7):1865–71.
 20. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1500–5.
 21. Gómez-Puerta JA, Barbhuiya M, Guan H, Feldman CH, Alarcón GS, Costenbader KH. Racial/ethnic variation in all-cause mortality among United States medicaid recipients with systemic lupus erythematosus: A Hispanic and asian paradox. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(3):752–60.
 22. Muñoz-Grajales C, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Pinto Peñaranda LF. Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: Causas, evolución, complicaciones y mortalidad. *Rev Colomb Reumatol.* 2014;21(2):65–9.
 23. Couto D de O, Feijó CAR, Aguiar SM, Meneses FA de. Characteristics of patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit in a brazilian teaching hospital. *Rev Bras Ter intensiva.* 2008;20(3):249–24953.
 24. Domínguez-Cherit G, Baltazar-Torres JA, Rivero-Sigarroa E, Fonseca-Lazcano JA, Montiel-López L. Prognostic factors in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Lupus.* 2009;18(14):1252–8.
 25. Hsu CL, Chen KY, Yeh PS, Hsu YL, Chang HT, Shau WY, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Crit Care.* 2005;9(3):177–83.
 26. Feng PH, Lin SM, Yu CT, Yu KH, Huang C Da, Tsai YH, et al. Inadequate antimicrobial treatment for nosocomial infection is a mortality risk factor for

systemic lupus erythematosus patients admitted to intensive care unit. *Am J Med Sci* [Internet]. 2010;340(1):64–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181e0ef9b>

27. Ansell, Stephen Maxted MB BCh, PhD; Bedhesi, Sunil MB BCh, FCP; Ruff, Brian MB BCh, FCP; Mahomed, Akhter Goolam MB BCh FCP; Richards, Guy MB BCh, PhD, FCP; Mer, Mervyn MB BCh, FCP; Feldman, Charles MB BCh, PhD F. Study of critically ill patients with systemic lupus erythematosus. 1996;26(4):551–6.
28. Fatemi A, Shamsaee S, Raeisi A. Prognostic factors of mortality in Iranian patients with systemic lupus erythematosus admitted to intensive care unit. 2017;
29. Momtaz OM, Senara SH, Zaky SH, Mohammed ES. Critically ill systemic lupus erythematosus patients referred to the intensive care unit of Fayoum University Hospital: Frequency, complications and outcome. *Egypt Rheumatol* [Internet]. 2019;41(2):129–33. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ejr.2018.05.003>

