

**Desarrollo preliminar de un modelo predictivo
de infección bacteriana nosocomial grave
en pacientes con lupus eritematoso sistémico
en una cohorte retrospectiva**



MARIANELLA GALVIS GARCÍA

Asesores:

Mauricio Restrepo Escobar

Luis González Naranjo

**Trabajo de grado para optar al título de:
Especialista en Reumatología**

**Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Programa de Reumatología
Medellín, Antioquia
2020**

Desarrollo preliminar de un modelo predictivo de infección bacteriana nosocomial grave en pacientes con lupus eritematoso sistémico en una cohorte retrospectiva

Marianella Galvis-García, MD, Esp.

Tutores:

Mauricio Restrepo-Escobar, MD, M.Sc, Esp.

Luis González Naranjo, MD, Esp.

Trabajo de grado para optar al título de:

Especialista en Reumatología

**Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Medellín, Antioquia
2020**

Desarrollo preliminar de un modelo predictivo de infección bacteriana nosocomial grave en pacientes con lupus eritematoso sistémico en una cohorte retrospectiva

Marianella Galvis-García¹, Mauricio Restrepo-Escobar², Luis A González-Naranjo²

¹Residente de segundo año de Reumatología de la Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia. ²Grupo de Reumatología de la Universidad de Antioquia - GRUA-, Medellín-Colombia.

RESUMEN.

Introducción: a lo largo del tiempo se han reconocido las infecciones como una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). No hay uniformidad en la literatura sobre los posibles factores predictores de infección.

Objetivo: elaborar un modelo de predicción de infección bacteriana mayor adquirida en el hospital en pacientes con LES usando datos clínicos y de laboratorio obtenidos durante las primeras horas de hospitalización.

Métodos: se analizó una cohorte retrospectiva de pacientes con LES mayores de 16 años hospitalizados por motivos diferentes a infección bacteriana en dos hospitales de alta complejidad de Medellín entre 2011 y 2016. Se compararon las características de los pacientes que desarrollaron infección bacteriana mayor entre el día 3 y el día 15 de hospitalización con aquellos que no la presentaron. Las variables significativas en el análisis bivariado fueron incluidas en un modelo de regresión logística multivariado.

Resultados: se incluyeron 765 episodios, de los cuales 12,8 % (n = 98) presentaron el desenlace de infección bacteriana intrahospitalaria. Las variables incluidas en el modelo de predicción fueron: edad, recuento de neutrófilos, SLEDAI, uso de sonda vesical, uso de catéter venoso central, dosis de glucocorticoides en el mes previo a la hospitalización y el uso de antimalárico en los tres meses previos al ingreso. El área bajo la curva ROC de este modelo fue de 0,736.

Conclusión: logramos construir un modelo de predicción clínica de la probabilidad de adquirir una infección bacteriana grave nosocomial para pacientes con LES que se hospitalizan por causas diferentes a infección, el cual promete ser un modelo clínicamente útil para estos pacientes con el fin de impactar en la aparición de infección y con esto llevar a un menor número de complicaciones y muerte.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico; Infección Bacteriana; Modelo de Predicción; Antimaláricos.

Introducción.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por un compromiso multisistémico heterogéneo, y por la producción de diversos autoanticuerpos, con un curso y pronóstico variables (1).

A lo largo del tiempo se han reconocido las infecciones como una causa importante de morbimortalidad en los pacientes con LES en todos los grupos de edad, donde

aproximadamente un 30-50 % de ellos presentan al menos una infección seria y un 20 % dos o más, desde el momento del diagnóstico del LES (2,3).

Si bien la supervivencia en los pacientes con LES ha mejorado en los últimos 60 años, posiblemente en relación a un diagnóstico más oportuno y con ello a un mejor manejo tanto de la enfermedad en sí como de sus comorbilidades; estos pacientes tienen tres veces más probabilidades de morir por cualquier causa en comparación con los pacientes sin LES (4). Aproximadamente un 30 % de las muertes en LES son causadas por infecciones (5) y usualmente corresponden al primer pico en el patrón bimodal de la mortalidad en LES (6). Para el caso de Latinoamérica, las infecciones han sido descritas como causa de mortalidad en el 15 % (solo infección) y 44 % (infección asociado a actividad) de los pacientes con LES (3,7).

Las tasas de hospitalización causadas por infecciones serias han aumentado en los últimos años, siendo hasta 12 veces más que en los pacientes sin LES, incluso con datos reportados que van de 9,4-37 % de pacientes con LES, dependiendo de la definición de caso, población de estudio y período de observación; lo cual refleja las diferencias globales en las causas de hospitalización (5,8). Asimismo, las infecciones intrahospitalarias son una complicación mayor en pacientes con LES con una incidencia de 9,1 % de acuerdo con un estudio chino, lo cual conlleva en este grupo de pacientes a mayor tiempo de hospitalización (26,1 vs 15,5 días) y a mayor mortalidad (3,3 vs 1,1 %) (9). Si miramos el caso de Colombia, las infecciones, y en particular las infecciones bacterianas nosocomiales, están dentro de las principales causas de muerte, siendo precedidas por la actividad refractaria al tratamiento inmunosupresor y daño relacionado al LES (10).

No hay uniformidad en la literatura sobre los posibles factores predictores de infección (3). Se ha encontrado que hasta un 25,9 % de las infecciones severas ocurren al diagnóstico del LES, en ausencia de terapia inmunosupresora (11), lo cual sugiere que además de estos factores extrínsecos, existen otros factores que hacen más susceptibles a estos pacientes al desarrollo de infecciones, como factores genéticos y factores propios de la enfermedad. Sin embargo, qué tanto contribuye cada uno de ellos, no se sabe con claridad (5).

Hay factores inherentemente asociados a LES que predisponen a estos pacientes a infecciones como defectos en la quimiotaxis y la actividad fagocítica, la producción reducida de interleucina 8 (IL-8) e interleucina 12 (IL-12) por polimorfonucleares, la deficiencia del complemento (12) y en algunos la hipogammaglobulinemia (3) .

El tratamiento con medicamentos inmunosupresores y glucocorticoides está asociado a infecciones (3). En cuanto a los glucocorticoides, dentro de los mecanismos que se han asociado al riesgo de infección está la disminución del número de células dendríticas circulantes, la inhibición del reclutamiento de neutrófilos y monocitos/macrófagos en el sitio inflamatorio con una menor actividad bactericida de monocitos y neutrófilos, así como la disminución en la producción de citoquinas secundaria a la supresión del factor nuclear Kappa B (NFκB) (13–15); sin embargo la dosis a partir de la cual se incrementa este riesgo aún no ha sido definida, con algunos estudios que documentan un mayor riesgo con el uso de pulsos de metilprednisolona (16,17).

En relación a los medicamentos inmunosupresores tales como ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetilo e incluso terapias biológicas como rituximab,

existe controversia; encontrándose que el grupo de pacientes que recibe altas dosis de glucocorticoides y ciclofosfamida simultáneamente, es el de mayor riesgo (18).

Por el contrario, los antimaláricos han demostrado de forma reiterativa su papel protector para infección en pacientes con LES, donde su efecto antibacteriano específicamente se explica tanto por deprivación de hierro pH-dependiente como por aumento del pH lisosomal, lo cual conlleva a la inhibición del crecimiento de organismos intracelulares (3,19).

En general, la mayoría de infecciones en los pacientes con LES se dan por microorganismos comunes, donde las bacterias ocupan el primer lugar, seguido por virus y hongos (9,20). Las infecciones respiratorias son las infecciones severas más comunes, sin embargo, si bien la prevalencia de bacteriemia en pacientes con LES no es bien conocida con reportes en diferentes estudios que van entre 7 y 49 %, tiene un gran impacto en mortalidad (5,21). En relación al tipo de infección que lleva a mayor mortalidad, están las infecciones bacterianas (81,6 %) con bacteriemia en 30,6 %, seguido de infecciones fúngicas (16,3 %) e infecciones virales en el 14,2 % (10).

Se han intentado construir modelos de predicción como los descritos por Yuhara y colaboradores (22), y más recientemente por Tejera y colaboradores (23) y Torres-Ruiz y colaboradores (11), los cuales incluyen variables clínicas, paraclínicas e inmunológicas; sin embargo modelos de predicción específicos de infección bacteriana nosocomial en pacientes con LES que son hospitalizados por motivos diferentes a infección, no se han descrito en la literatura hasta donde sabemos.

El objetivo actual del estudio es elaborar un modelo de predicción del riesgo de infección bacteriana mayor intrahospitalaria en pacientes mayores de 16 años con LES que son hospitalizados por motivos diferentes a infección, basados en datos clínicos y de laboratorio.

Pacientes y métodos.

Diseño. Estudio de cohorte retrospectiva para desarrollar y realizar una validación interna de un modelo predictivo de infección bacteriana mayor intrahospitalaria en pacientes con LES.

Participantes. Pacientes de cualquier sexo con diagnóstico de LES con edad mayor o igual a 16 años, atendidos entre enero de 2006 y diciembre de 2016 en el Hospital San Vicente Fundación y el Hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín, Colombia, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: hospitalización por motivo diferente a infección, ausencia de diagnóstico de infección a las 48 horas de ingreso, ausencia de tratamiento antibiótico en las primeras 48 horas de ingreso y duración de la hospitalización mayor de 72 horas. Para el diagnóstico de LES se usaron los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1982 actualizados en 1997 (24,25).

Desenlace. La variable de desenlace fue el diagnóstico de infección bacteriana mayor intrahospitalaria entre el día 3 y el día 15 de hospitalización, definida como aquella infección que haya sido confirmada por cualquier aislamiento microbiológico bacteriano o en ausencia de este, que haya sido diagnosticada por los médicos

tratantes con base en síntomas, signos, laboratorios o imágenes; que hubiera requerido el uso de uno o más antibióticos intravenosos y que hubiera sido diagnosticada 48 horas después del ingreso hospitalario en ausencia de sospecha que se estuviera incubando durante ese lapso.

Predictores. Las variables independientes fueron los predictores potenciales de infección intrahospitalaria y fueron seleccionadas tras revisar sistemáticamente la literatura científica (anexo 1). Los datos de cada paciente se tomaron de los registros clínicos de las primeras 72 horas de hospitalización.

Tamaño de muestra. El cálculo del tamaño de muestra estuvo basado en los reportes publicados de la frecuencia de infecciones bacterianas de los dos centros hospitalarios incluidos (17)(26). Se calculó que tendríamos unas 1200 hospitalizaciones de pacientes con LES durante los años de observación en las instituciones incluidas, de los cuales un 50 % de las veces se administró CFM o se inició MMF, y que de estos un 20 % presentó infección bacteriana nosocomial durante los 30 días siguientes, se estimó que contaríamos con 600 episodios hospitalarios elegibles y 120 infecciones bacterianas nosocomiales.

Datos faltantes. Las variables con más de 20 % de datos faltantes no fueron consideradas para el modelo. Se asumió que los datos faltantes de las variables predictoras, ocurrieron en forma completamente aleatoria.

Plan de análisis. Las variables cuantitativas se presentan como promedios o medianas con su respectiva medida de dispersión y las variables cualitativas como número absoluto y porcentaje del total. La asociación entre las diferentes variables

independientes con el desenlace principal se evaluó mediante prueba t de Student o U de Mann-Withney según la distribución de las variables cuantitativas; y mediante Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.

Se realizaron inicialmente análisis de regresión logística bivariados con cada una de las variables independientes definidas previamente. Se verificaron los supuestos necesarios para la regresión logística. Se exploró la capacidad de discriminación y calibración de cada una de las variables de predicción candidatas y se consideraron para el modelo final aquellas con un valor de p en el estadístico de Wald $< 0,25$ y/o un área bajo la curva ROC $> 0,75$.

Posteriormente se incluyeron todas las variables candidatas propuestas en un modelo de regresión logística multivariado. Para esta selección se realizaron múltiples comparaciones manuales de las propiedades de discriminación y calibración usando las curvas ROC y las pruebas de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow, respectivamente. Siempre se usaron como guía criterios estadísticos junto con el criterio clínico y el principio de parsimonia durante la selección del mejor modelo.

Resultados.

Descripción de la población.

Un total de 2802 episodios de pacientes con diagnóstico de egreso de LES con hospitalización mayor a 72 horas de los centros hospitalarios descritos fueron

revisados. De estos fueron incluidos 765 episodios, de los cuales 12,8 % (n = 98) presentaron el desenlace de infección bacteriana intrahospitalaria.

Los pacientes fueron en su mayoría mujeres (88,4 %), con una edad promedio de 31 años, con una duración media de la enfermedad de 47,3 meses, un SLEDAI de 8 puntos para el grupo de pacientes infectados vs 6 puntos para los no infectados (p=0,122) con compromiso renal activo en 43,9 % vs 35,8 % (infectados vs no infectados, p=0,123).

Los medicamentos usados en el último mes previo a la hospitalización y hasta 3 días posterior al ingreso fueron en frecuencia: pulsos de metilprednisolona (51,4 %), micofenolato (40 %), azatioprina (32,9 %) y ciclofosfamida (28,41 %). En general el medicamento más usado fue el antimalárico en un 81,7 % en los últimos tres meses. Con respecto al rituximab, un 7,65 % lo recibió en los últimos seis meses previo al ingreso. La dosis promedio de prednisolona en el mes previo fue de 10 mg para ambos grupos (infectados vs no infectados).

Tasa de infección y localización.

Dentro del total de 98 episodios con infección, 82,7 % presentó solo una infección, 15,3 % y 2 %, dos y tres infecciones concomitantes respectivamente. La bacteriemia fue la infección más frecuente (23 %) seguido en orden descendente de: tracto urinario (21,4 %), piel y tejidos blandos (16,2 %), neumonía (12,8 %), otra (10,3 %), respiratoria superior (5,1 %), intraabdominal (4,3 %), gastrointestinal (2,6 %), artritis séptica (1,8 %) e infección de SNC (1,8 %).

Clasificación de patógenos.

En el 66,3 % de los episodios se logró aislar el microorganismo causal, mientras que en el 33,7 % el diagnóstico de infección se realizó mediante criterio clínico-radiológico. De los microorganismos aislados, la mayoría fueron gram negativos (65 %) y de estos, las bacterias más frecuentemente aisladas fueron: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella spp.* (21, 19 y 8 episodios, respectivamente). Por otra parte, *Staphylococcus aureus* se encontró como el patógeno más confirmado en los casos de bacteriemia (40,7 %).

Análisis de factores de riesgo para infección.

Al realizar el análisis bivariado, se encontraron varias diferencias significativas entre los dos grupos (infectados vs no infectados). El grupo de pacientes infectados tenía una mayor edad al diagnóstico de la infección (33,5 vs 29 años, $p < 0,001$), un mayor número de leucocitos (7900 vs 6650 x 1000/ μ L, $p = 0,015$) y neutrófilos (5700 vs 4400 x 1000/ μ L, $p = 0,004$), menor número de linfocitos (900 vs 1200 x 1000/ μ L, $p = 0,029$), un mayor valor de proteína C reactiva (PCR) (2,16 vs 1,13 mg/dL, $p = 0,002$), mayor valor de creatinina (1 vs 0,8 mg/dL, $p = 0,004$), mayor valor de proteinuria aislada (150 vs 75 mg, $p = 0,037$), mayor frecuencia de pacientes en diálisis (19,4 % vs 9,6 %, $p = 0,004$), niveles séricos más bajos de albúmina (2,5 vs 3 g/dL, $p < 0,001$), mayor porcentaje de uso de sonda vesical (14,3 % vs 2,7 %, $p < 0,001$) y de catéter venoso central (19,4 % vs 3,8 %, $p < 0,001$), más hemorragia alveolar (4,1 % vs 1,2 %, $p = 0,032$), recibieron más pulsos de metilprednisolona (33,7 % vs 17,7 %, $p < 0,001$), ciclofosfamida (18,4 % vs 10 %, $p = 0,014$) y tuvieron un menor consumo de antimaláricos (31,6 % vs 50 %, $p = 0,001$).

Para el análisis de regresión logística multivariado se excluyeron las siguientes variables por porcentaje de datos ausentes mayor del 20 %: VSG, proteinuria en muestra aislada, albúmina sérica, complemento C4, anti-DNA. De estas mostraron una diferencia significativa la proteinuria en muestra aislada y la albúmina.

La variable comorbilidad no muestra monotonía por lo que fue excluida. Por medio de una matriz de correlaciones se sospecha alta colinealidad ($>0,5$ o $<0,5$) entre las variables leucocitos y neutrófilos (0,895) y entre las variables C3 y SLEDAI (-0,551). En consecuencia, se decide excluir entonces leucocitos (porque la variable neutrófilos podría aportar más información independiente de la variable linfocitos) y complemento C3 (por mayor cantidad de datos ausentes). Incluimos entonces en el modelo completo inicial las variables edad, linfocitos, neutrófilos, PCR, creatinina, nefritis activa, SLEDAI, uso de sonda vesical, uso de catéter venoso central (CVC), hemorragia alveolar, dosis diaria de prednisolona, pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, rituximab, uso de antimalárico y diálisis. Las variables creatinina, nefritis activa y diálisis pueden estar fuertemente correlacionadas por lo cual dejamos solo diálisis que muestra la p más baja de las tres. Debido a que el análisis de casos completos con la variable PCR solo incluye 604 observaciones de 765 totales; decidimos por tanto eliminar dicha variable para aprovechar mejor la información disponible. Por consiguiente, el nuevo análisis incluye 752 observaciones de 765 totales. Eliminamos paso a paso hemorragia alveolar, ciclofosfamida, linfocitos, rituximab, diálisis y pulsos de glucocorticoides.

Finalmente construimos nuestro modelo de predicción clínica de infección bacteriana mayor intrahospitalaria con los siguientes predictores: edad, recuento de

neutrófilos, SLEDAI, uso de sonda vesical, uso de catéter venoso central, dosis de glucocorticoides en el mes previo a la hospitalización y el uso de antimalárico en los tres meses previos al ingreso. El área bajo la curva ROC de este modelo fue de 0,736. Con un punto de corte de 0,16 se obtiene un mejor balance entre sensibilidad y especificidad (tabla 1, figuras 1 y 2).

Discusión.

Construimos un modelo de predicción clínica de la probabilidad de adquirir una infección bacteriana grave nosocomial para pacientes lúpicos que se hospitalizan por causas diferentes a infección. El modelo fue compuesto por variables clínicas y paraclínicas, entre ellas: edad, recuento de neutrófilos, puntaje de actividad lúpica de acuerdo con el SLEDAI, uso de catéter central y sonda vesical en las primeras 72 horas, dosis de glucocorticoides en el mes previo y uso de antimalárico en los 3 meses previos (tabla 2). La capacidad de discriminación de este modelo aceptable a buena (AUC-ROC = 0,7475). Con el fin de construir un modelo definitivo, se incluyeron datos de un segundo centro hospitalario y se analizaron el conjunto de resultados.

La tasa de bacteriemia en LES se estima entre 80 y hasta 189 por 100,000 por año, lo cual supera ampliamente a la observada en la población general (21), y fue ésta la infección bacteriana nosocomial más frecuente en nuestro estudio (27 episodios), con *S. aureus* como el germen más aislado [11 episodios: MSSA (4 episodios), MRSA (4 episodios), y en 3 de ellos no se logró obtener el patrón de resistencia].

Como segundo germen en orden de frecuencia se aisló *E cloacae* en 5 episodios, y el tercer germen fue la *E. coli* en 3 episodios. Se han descrito cohortes con un comportamiento similar (27,28); sin embargo, Rúa-Figueroa y colaboradores al describir los casos de bacteriemia en una cohorte española multicéntrica de pacientes con LES, encontraron que el germen más frecuentemente aislado fue *E coli* en un 29,8 %, con una mortalidad del 14 % (21).

Al analizar las variables incluidas en el modelo de predicción final encontramos que al igual que en nuestro estudio, Rúa-Figueroa y colaboradores identificaron la edad al diagnóstico como un factor de riesgo independiente asociado con infección, sugiriendo que el LES ejerce tal vez más impacto sobre el sistema inmune con el aumento de la edad (5). A su vez, Mok y colaboradores indicaron que la edad es un factor importante que afecta las manifestaciones clínicas y el pronóstico del LES, siendo la infección es una causa mayor de mortalidad en LES de inicio tardío (29,30). Otros estudios apoyan este hallazgo (2), y en un grupo de pacientes con LES manejados en UCI por sepsis encontraron que las probabilidades de mortalidad a corto plazo aumentaron con la edad, siendo más del doble entre los ingresos en la UCI con sepsis de 65 años o más, en comparación con los de 18 a 44 años (31). Por el contrario, Hou y colaboradores en China no encontraron relación ni con la edad ni con el género (32), al igual que Zhan y colaboradores al describir un grupo de pacientes con LES con infección intrahospitalaria (9).

Si bien en un gran número de estudios se ha reportado la neutropenia como factor asociado a infección en LES (33–35), en nuestro estudio encontramos que un mayor conteo de neutrófilos hasta 72 horas después del ingreso, se asoció con el

desenlace de infección bacteriana nosocomial, lo cual podría estar relacionado con una mayor actividad de la enfermedad por SLEDAI y con ello a un mayor uso de glucocorticoides incluidos pulsos de metilprednisolona.

Se ha demostrado que existe una relación inversa entre la puntuación del índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI) y la expresión del número de receptores del complemento tipo 2 (CR2) en las células B, lo que sugiere que la actividad de la enfermedad exacerba la disfunción del complemento, por lo cual estos pacientes muestran una mayor susceptibilidad a las infecciones causadas por agentes encapsulados como *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* (36,37). Nuestro estudio encontró que un mayor puntaje SLEDAI conllevaba a un mayor riesgo de presentar infección bacteriana nosocomial, comparable con otras cohortes como Chen y colaboradores en 87 casos de 72 pacientes chinos, así como otros (21,38–41).

En relación a los glucocorticoides, también han sido un factor de riesgo frecuentemente asociado a infección en estos pacientes, dependiente tanto de la dosis y como del tiempo de uso (3,5,9,38,42). Sin embargo, la dosis a partir de la cual se incrementa este riesgo aún no ha sido definida, con algunos estudios que documentan un mayor riesgo con los pulsos de metilprednisolona (16,17). Dentro de los mecanismos que se han asociado a esto está la disminución del número de células dendríticas circulantes, inhibición del reclutamiento de neutrófilos y monocitos/macrófagos en el sitio inflamatorio, una menor actividad bactericida de monocitos y neutrófilos, y disminución en la producción de citoquinas secundaria a la supresión del factor nuclear Kappa B (NF κ B) (13–15). En nuestro estudio la dosis

de glucocorticoide recibida durante el último mes previo a la hospitalización fue otro de los factores incluidos en el modelo de predicción final.

El uso de dispositivos como catéter intravascular y sonda urinaria, no es un factor frecuentemente descrito dentro de los factores de riesgo para infección en LES; sin embargo en nuestro estudio se encontró que la inserción de alguno de estos dos dispositivos en las primeras 72 horas de hospitalización, está relacionada con el desenlace de infección bacteriana mayor adquirida en el hospital, por tanto ambas variables fueron incluidas en nuestro modelo final. Marcos y colaboradores, en una evaluación retrospectiva de pacientes con LES y bacteriemia atendidos en el Hospital Clinic de Barcelona encontraron que el uso de catéter venoso central fue la fuente más frecuente de bacteriemia nosocomial en este grupo de pacientes (27). Más recientemente, Rúa-Figueroa y colaboradores, dentro de los 114 episodios de bacteriemia analizados en 83 pacientes con LES, encontraron que en 44,7 % (n=51) se registró un procedimiento invasivo, entre ellos con mayor frecuencia de catéter intravascular (24,6 %) y de sonda urinaria (3,5 %) pero sin lograr una significancia estadística al análisis multivariado (21).

Al ser los antimetabólicos bases débiles que se acumulan en compartimentos ácidos como los lisosomas (43), su efecto antibacteriano se explica tanto por deprivación de hierro pH-dependiente como por aumento del pH lisosomal, lo cual lleva a inhibición del crecimiento de organismos intracelulares (3,19). Se ha visto además que tiene actividad in vitro contra bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (44). Así, una gran cantidad de estudios han logrado demostrar que el beneficio del uso de los antimetabólicos en el LES no solo se limita a una mejoría

en la supervivencia, a la prevención de recaídas y a un menor daño acumulado (45,46); sino que también reduce las infecciones graves en estos pacientes (2,3,5,21,44,47–49).

En nuestro estudio, en el modelo de predicción final, el uso de antimaláricos en los tres meses previos al ingreso se comportó como un factor protector para desarrollar infección bacteriana mayor intrahospitalaria. Otros autores como Ruiz-Iraostroza y colaboradores respaldan este hallazgo, quienes reportan que en su estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva, había 16 veces menos probabilidades de sufrir una infección grave (OR 0,06, IC 95 % 0,02-0,18) con el uso de antimaláricos (44).

Si bien, en cuanto al tiempo mínimo necesario de exposición a este medicamento no hay datos claros, Pimentel-Quiroz y colaboradores encontraron en el análisis multivariado dentro de una cohorte latinoamericana de 1243 pacientes con LES, que el uso antimaláricos fue un factor protector (HR 0,69, IC 95 % 0,48-0,99) (3). Por su parte Rúa-Figueroa y colaboradores al analizar los quintiles de tiempo con antimaláricos, encontraron una relación inversa con la incidencia de infección grave: el quintil 5 de duración tuvo una menor incidencia de infecciones (68,3 meses; RR 0,66, IC 95 % 0,53-0,84) comparado con el quintil 1 (9,4 meses; RR 1); por tanto el efecto protector que tienen los antimaláricos parece ser dependiente del tiempo (5).

La hipoalbuminemia en los pacientes con LES, en una gran variedad de escenarios clínicos, incluidas las complicaciones infecciosas, es un indicador de mal pronóstico. Esto podría ser no solo el reflejo del compromiso renal, sino que la albúmina podría también comportarse como un reactante de fase aguda negativo en pacientes con

LES activo; además, en pacientes críticos, la hipoalbuminemia es común como resultado de la disminución de la síntesis de albúmina, la redistribución de proteínas desde el espacio intravascular al extravascular, y al aumento del catabolismo y la dilución (22).

En la evaluación retrospectiva de un grupo de 142 pacientes con LES en China, de los cuales analizaron 173 episodios de infección, Hou y colaboradores encontraron la hipoalbuminemia como un factor de riesgo asociado a infección (OR 2,791, IC 95 % 1,501-5,188) (32). Por tanto, si bien debemos excluirla de nuestros análisis, debido a la ausencia de datos mayor de un 20 %, consideramos importante tener en cuenta esta variable en futuros estudios etiológicos o predictivos sobre infección nosocomial.

Se han intentado construir modelos de predicción como los descritos por Yuhara y colaboradores (22), y más recientemente por Tejera y colaboradores (23) y Torres-Ruiz y colaboradores (11); sin embargo modelos de predicción específicos de infección bacteriana nosocomial en pacientes con LES que son hospitalizados por motivos diferentes a infección, no se encuentran en la literatura.

En el modelo de Yuhara y colaboradores donde utilizan una cohorte retrospectiva de 121 pacientes con LES hospitalizados, describen que una dosis de prednisolona ≥ 60 mg al día, la disminución de la albúmina sérica y el aumento de la creatinina sérica, predijo infección con 65 % de sensibilidad y 91 % de especificidad (22). Por su parte Tejera y colaboradores desarrollaron un algoritmo con 7 variables [puntaje de infección grave por LES (SLESIS)] utilizando datos de la cohorte española RELESSER, con el fin predecir el riesgo de infecciones graves en

pacientes con LES, y lo aplicaron en una cohorte británica de 699 pacientes con LES para validarlo. Las siete variables finales fueron edad mayor de 46 años, etnia latino americana, dosis de prednisolona >10 mg/día, sexo masculino, hospitalización previa por LES, índice de gravedad de Katz y antecedente de infección en cualquier momento. El área ROC fue de 0,66 (IC 95 % 0,56-0,71) (23).

Por último, Torres-Ruiz y colaboradores proponen un modelo donde incluyen además de las variables clínicas, características inmunológicas como factores predictores de infección en pacientes con LES. Se incluyeron en este modelo el índice el aumento del número de células Th17 periféricas, la linfopenia de células B y la menor expresión de TLR2 en monocitos y el uso de ciclofosfamida; encontrando que con una puntuación > 1.5 puntos se logra predecir el riesgo de infección en el año siguiente, con un área ROC de 0,97 (LR- = 0,001, especificidad 100 %, p=0,0003) (11).

Nuestro modelo de predicción construido con datos provenientes de dos centros hospitalarios, consta de siete variables clínicas y paraclínicas que pueden obtenerse relativamente fácil en la práctica clínica habitual en las primeras horas de hospitalización, con una capacidad de discriminación aceptable (área bajo la curva ROC de 0,736) y con un punto de corte de 0,16 se obtiene un mejor balance entre sensibilidad y especificidad. Este modelo serviría como herramienta para el clínico en la toma de decisiones encaminadas en realizar intervenciones que impacten en disminuir el riesgo de infección en este grupo de pacientes, haciendo un seguimiento aún más estrecho durante la hospitalización, así como ensayar otro tipo de intervenciones como el aislamiento preventivo, la elección de dosis menores

de inmunosupresores y el uso de antibióticos profilácticos. La variable dependiente se restringió a las infecciones bacterianas, porque además de ser las más frecuentes, las infecciones nosocomiales causadas por otros microorganismos probablemente tienen asociaciones diferenciales que harían que el uso de un desenlace mixto sea una potencial fuente de confusión. No se incluyeron infecciones diagnosticadas después del día 15 de hospitalización debido a que posiblemente no estarían influenciadas por algunas de las variables medidas cerca a la fecha de ingreso, momento que consideramos idóneo para establecer la probabilidad de desarrollar el desenlace. Se presentaron los porcentajes de ausencia de datos de las variables y cuando fue mayor al 20 %, no se tomaron en cuenta para la elaboración del modelo final.

En cuanto a las limitaciones, al tratarse de una cohorte retrospectiva, en muchos casos no contábamos con la información completa y por tanto algunas variables independientes estuvieron ausentes en más del 20 % de los casos. El modelo no fue sometido a validación interna ni externa, el cual se plantea realizar en un estudio prospectivo futuro.

Conclusiones.

Logramos construir un modelo de predicción clínica de la probabilidad de adquirir una infección bacteriana grave nosocomial para pacientes con LES que se hospitalizan por causas diferentes a una infección incluyendo edad, recuento de neutrófilos, puntaje de actividad lúpica de acuerdo con el SLEDAI, uso de catéter

central en las primeras 72 horas, dosis de glucocorticoides en el mes previo y uso de antimalárico en los 3 meses previos como variables; con una discriminación aceptable a buena. Si bien este modelo fue desarrollado con información retrospectiva y requiere validación externa prospectiva antes de considerar su aplicación clínica, promete ser un modelo clínicamente útil para estos pacientes con el fin de impactar en la aparición de infección y con lo que se deriva de estas como mayores complicaciones y mortalidad.

Conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos:

Al Hospital Universitario San Vicente Fundación y al Hospital Pablo Tobón Uribe.

Referencias.

1. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344–58.
2. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, et al. Serious infections among adult medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1577–85.

3. Pimentel-quiros VR, Ugarte-gil MF, Harvey GB, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019;28(9):1101–10.
4. Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, Su J, Urowitz M. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013). *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):802–6.
5. Rúa-Figueroa Í, López-Longo J, Galindo-Izquierdo M, et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(1):38–45.
6. Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976;60(2):221–5.
7. Pons-estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic: Ethnic and Disease Heterogeneity Among "Hispanics". *Medicina (Baltimore)*. 2004;83(1):1–17.
8. Dhital R, Pandey RK, Poudel DR, et al. All-cause hospitalizations and mortality in systemic lupus erythematosus in the US: results from a national inpatient database. *Rheumatol Int*. 2020;40(3):393–7.

9. Zhan Z, Lao M, Su F, Chen D, Liang L, Yang X. Hospital-acquired infection in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study in a southern Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):709–17.
10. Aguirre-valencia D, Suárez-Avellaneda A, Ocampo-piraquive V, et al. Mortality in patients with systemic lupus erythematosus in Colombia: a case series. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7):1865–71.
11. Torres-Ruiz J, Mejía-Domínguez NR, Zentella-Dehesa A, et al. The Systemic Lupus Erythematosus Infection Predictive Index (LIPI): A Clinical Immunological Tool to Predict Infections in Lupus Patients. *Front Immunol*. 2019;9:3144.
12. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and Clinical Spectrum of Infections in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):75–93.
13. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: Basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1993;119(12):1198–208.
14. Auphan N, DiDonato J A, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by Glucocorticoids: Inhibition of NF-kappa B Activity Through I Kappa B Synthesis. *Science*. 1995;270(5234):286–90.
15. Rozkova D, Horvath R, Bartunkova J, Spisek R. Glucocorticoids severely impair differentiation and antigen presenting function of dendritic cells despite upregulation of Toll-like receptors. *Clin Immunol*. 2006;120(3):260–71.

16. Noël V, Lortholary O, Casassus P, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1141–4.
17. Alberto L, Gómez R, Velásquez JF, Granda P, Builes CA, Jaimes F. Asociación de actividad lúpica y el riesgo de infección nosocomial en pacientes de un Hospital universitario en Medellín: estudio prospectivo 2001-2004. *Rev Colomb Reumatol*. 2007;14(3):177–86.
18. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: A prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15(9):584–9.
19. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(4):297–308.
20. Muñoz-Grajales C, Pinto Peñaranda LF, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Restrepo Escobar M. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol*. 2013;20(3):141–7.
21. Rúa-figueroa I, López-longo FJ, Campo V Del, et al. Bacteremia in Systemic Lupus Erythematosus in Patients from a Spanish Registry: Risk Factors, Clinical and Microbiological Characteristics, and Outcomes. *J Rheumatol*. 2020;47(2):234-40.
22. Yuhara T, Takemura H, Akama T, Suzuki H, Yamane K, Kashiwagi H. Predicting infection in hospitalized patients with systemic lupus

erythematosus. *Intern Med.* 1996;35(8):629–36.

23. Tejera Segura B, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, et al. Can we validate a clinical score to predict the risk of severe infection in patients with systemic lupus erythematosus? A longitudinal retrospective study in a British Cohort. *BMJ Open.* 2019;9(6):1–9.
24. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271–7.
25. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1795.
26. 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.
27. Marcos M, Fernández C, Soriano À, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections among lupus patients. *Lupus.* 2011;20(9):965–71.
28. Chen MJ, Tseng HM, Huang YL, et al. Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up. *Rheumatology.* 2008;47(9):1352–7.
29. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern

- Chinese population. *Rheumatology*. 2000;39(4):399–406.
30. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: A prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(4):218–24.
 31. Oud L. Epidemiology and outcomes of sepsis among hospitalizations with systemic lupus erythematosus admitted to the ICU: A population-based cohort study. *J Intensive Care*. 2020;8(1):1–15.
 32. Hou C, Jin O, Zhang X. Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2699–705.
 33. Martin M, Guffroy A, Argemi X, Martin T. Lupus érythémateux systémique et lymphopénie: aspects cliniques et physiopathologiques. *Rev Med Interne*. 2017;38(9):603–13.
 34. Ng WL, Chu CM, Wu AKL, Cheng VCC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2006;99(1):37–47.
 35. Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez A, Santana-de Anda K, Alcocer-Varela J. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *QJM*. 2013;106(5):451–7.
 36. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*.

2013;22(12):1286–94.

37. Marquart HV, Svendsen A, Rasmussen JM, et al. Complement receptor expression and activation of the complement cascade on B lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol.* 1995;101(1):60–5.
38. Chen D, Xie J, Chen H, et al. Infection in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: Spectrum, drug resistance, outcomes, and risk factors. *J Rheumatol.* 2016;43(9):1650–6.
39. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(4):268–74.
40. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1992;19(10):1559-65.
41. Tsai PH, Jang SS, Liou LB. Septicaemia is associated with increased disease activity and mortality in systemic lupus erythematosus: a retrospective analysis from Taiwan. *Lupus.* 2020;29(2):191–8.
42. Jung JY, Yoon D, Choi Y, Kim HA, Suh CH. Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–8.
43. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.*

2020;16(3):155–66.

44. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):1–8.
45. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: Data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):855–62.
46. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(5):482–9.
47. Teh CL, Wan SA, Ling GR. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clin Rheumatol.* 2018;37(8):2081–6.
48. Feldman CH, Marty FM, Winkelmayr WC, et al. Comparative Rates of Serious Infections Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus Receiving Immunosuppressive Medications. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):387–97.
49. Herrinton LJ, Liu L, Goldfien R, Alex Michaels M, Tran TN. Risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus starting glucocorticoids with or without antimalarials. *J Rheumatol.* 2016;43(8):1503–9.

Tabla 1. Análisis bivariado inicial de acuerdo con el desarrollo de infección bacteriana nosocomial grave en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Variable	Datos faltantes	Infectados (n=98)	No infectados (n=667)	Valor p
Edad	0 (0%)	33.5 (23-49)	29 (21-42)	<0.001
Sexo (femenino)	0 (0%)	87 (88.78%)	587 (88.01%)	0.826
Duración del LES	16 (2.1%)	48 (6-120)	46.5 (6-108)	0.527
Diabetes mellitus	0 (0%)	5 (5.10%)	31 (4.65%)	0.843
Comorbilidad	6 (0.78%)	3 (1-3)	1 (1-3)	0.007
Nefritis cualquier momento	0 (0%)	58 (59.18%)	365 (54.72%)	0.407
Fibrosis pulmonar	0 (0%)	3 (3.06%)	19 (2.85%)	0.906
Leucocitos	3 (0.39%)	7900 (5000-10500)	6650 (4900-9000)	0.015
Linfocitos	3 (0.39%)	900 (500-1600)	1200 (700-1835)	0.029
Neutrófilos	3 (0.39%)	5700 (3200-8300)	4400 (2800-6436)	0.004
PCR	142 (18.56%)	2.16 (0.68-5.06)	1.13 (0.28-3.29)	0.002
VSG	292 (38.17%)	52 (25-74)	47 (22-83)	0.871
Creatinina	21 (2.75%)	1 (0.7-3.2)	0.8 (0.7-1.4)	0.004
Proteinuria en muestra aislada	215 (28.1%)	150 (25-500)	75 (0-500)	0.037
Albúmina sérica	375 (49.02%)	2.5 (1.9-3.2)	3 (2.3-3.6)	<0.001
Complemento C3	147 (19.22%)	64.5 (39-91.5)	67 (48-98)	0.170
Complemento C4	162 (21.18%)	10.3 (5.1-21.8)	11.5 (6.1-18.5)	0.727
Anti-DNA	212 (27.71%)	20 (0-160)	20 (0-160)	0.399
Anticuerpos antifosfolípidos	0 (0%)	20 (20.41%)	173 (25.94%)	0.239

Nefritis activa	0 (0%)	43 (43.88%)	239 (35.83%)	0.123
Lupus neuropsiquiátrico	0 (0%)	3 (3.06%)	26 (3.90%)	0.685
SLEDAI	0 (0%)	8 (1-15)	6 (0-12)	0.122
Sonda vesical	0 (0%)	14 (14.29%)	18 (2.70%)	<0.001
Catéter venoso central	0 (0%)	19 (19.39%)	25 (3.75%)	<0.001
Plasmaféresis	0 (0%)	0 (0%)	4 (0.6%)	0.442
Hemorragia alveolar	0 (0%)	4 (4.08%)	8 (1.20%)	0.032
Dosis diaria de prednisolona mes previo (mg)	11 (1.44%)	10 (0-25)	10 (0-20)	0.110
Pulsos de metilprednisolona	0 (0%)	33 (33.67%)	118 (17.69%)	<0.001
Ciclofosfamida	0 (0%)	18 (18.37%)	67 (10.04%)	0.014
Micofenolato	0 (0%)	20 (20.41%)	131 (19.64%)	0.858
Azatioprina	0 (0%)	17 (17.35%)	104 (15.59%)	0.657
Rituximab	0 (0%)	5 (5.10%)	17 (2.55%)	0.158
Antimalárico	0 (0%)	31 (31.63%)	334 (50.07%)	0.001
Diálisis	0 (0%)	19 (19.39%)	64 (9.60%)	0.004
Candidiasis	0 (0%)	6 (6.12%)	29 (4.35%)	0.432

Tabla 2. Variables incluidas en el modelo.

Variable	Odds Ratio	IC 95 %
Edad	1,02	1,01-1,04
Neutrófilos	1	1,0-1,0
SLEDAI	1,04	1-1,07
Sonda vesical	3,44	1,48-7,96

Catéter venoso central	4,29	2,11-8,7
Dosis diaria de prednisolona mes previo (mg)	1,02	1,8-1,03
Antimalárico	0,43	0,25-0,71

Figura 1. Área bajo la curva ROC del modelo final construido.

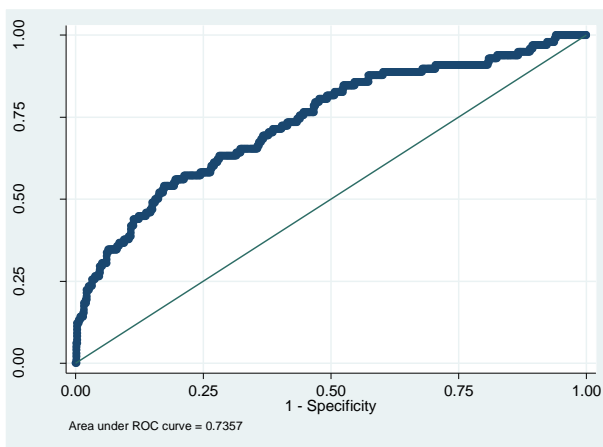
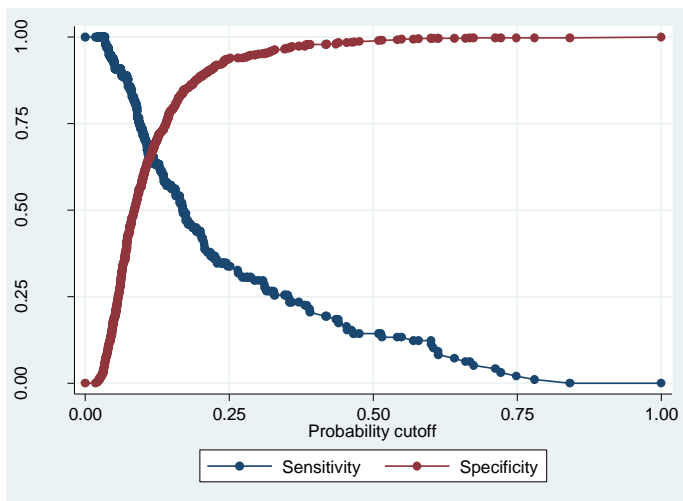


Figura 2. Sensibilidad y especificidad del modelo final construido.



Anexo 1. Variables independientes.

VARIABLE	INDICADOR
Sexo	Sexo biológico: masculino - femenino
Edad	Cantidad de años cumplidos al momento de la hospitalización
SLEDAI	Puntaje de actividad de la enfermedad en LES
Nefritis lúpica en cualquier momento	Diagnóstico realizado por reumatología y/o biopsia renal
Nefritis lúpica activa	Sedimento urinario activo y/o biopsia renal
Fibrosis pulmonar	Fibrosis pulmonar de cualquier etiología
Lupus neuropsiquiátrico activo	Psicosis y/o convulsiones y/o mielitis y/o vasculitis del SNC y/o neuritis óptica y/o polineuropatía atribuibles a LES
Recuento de leucocitos	Número de leucocitos/mm ³
Recuento de linfocitos	Número absoluto de linfocitos /mm ³
Recuento de neutrófilos	Número absoluto de neutrófilos/mm ³
C3	Nivel de C3 (mg/dL)
C4	Nivel de C4 (mg/dL)
Títulos de antiDNA	Títulos de anti DNA por IFI hasta 1 mes antes de hospitalización y durante cualquier momento de la hospitalización
Anticuerpos antifosfolípidos	Positividad de AL y/o anticardiolipina y/o B2GP1 (cualquier momento)
PCR	Nivel de PCR (mg/dL)
VSG	Nivel de VSG (mm/hora)
Albúmina	Nivel de albúmina (g/L)
Dosis de glucocorticoide	Dosis promedio de glucocorticoide, en equivalente de prednisolona (mg/día), usada en el mes previo a la hospitalización
Pulsos de metilprednisolona	Uso de dosis de metilprednisolona IV \geq 500 mg en el mes previo a la hospitalización
Ciclofosfamida	Uso de ciclofosfamida VO o IV en el mes previo a la hospitalización
Micofenolato	Uso de micofenolato en el mes previo a la hospitalización
Azatioprina	Uso de azatioprina en el mes previo a la hospitalización

Rituximab	Uso de rituximab en los seis meses previos a la hospitalización
Antimalárico	Uso de antimalárico en los tres meses previos a la hospitalización
Sonda vesical	Uso de sonda vesical \geq 1 día durante las primeras 72 horas hospitalización
Plasmaféresis	\geq 1 sesión de plasmaféresis durante las primeras 72 horas de hospitalización
Hemorragia alveolar difusa	Diagnóstico confirmado de hemorragia alveolar difusa durante las primeras 72 horas de hospitalización
Terapia de reemplazo renal	Realización de cualquier tipo de diálisis en el mes previo a la hospitalización
Creatinina	Nivel de creatinina (mg/dL)
Proteinuria	Nivel de proteínas en citoquímico de orina (mg/dL)
Candidiasis oral	Diagnóstico de candidiasis oral al ingreso
Duración de la enfermedad	Número de meses desde el diagnóstico de LES hasta el momento de la hospitalización
Índice de comorbilidad	Cálculo de índice de comorbilidad de Charlson de 19 ítems ajustado por edad
Diabetes mellitus	Diagnóstico previo o de novo de diabetes mellitus