

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA ADQUIRIDA EN EL  
HOSPITAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.  
DESARROLLO Y VALIDACIÓN EXTERNA DE MODELOS DE PRONÓSTICO.

MAURICIO RESTREPO ESCOBAR

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA  
MEDELLÍN  
2023

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA ADQUIRIDA EN EL  
HOSPITAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.  
DESARROLLO Y VALIDACIÓN EXTERNA DE MODELOS DE PRONÓSTICO.

MAURICIO RESTREPO ESCOBAR

mauricio.restrepoe@udea.edu.co

Tesis de Grado. Doctorado en Medicina Clínica. Línea de Enfermedades Infecciosas y  
Modelos Clínicos.

Director de Tesis: Fabián Alberto Jaimes Barragán, MD, MSc, PhD. Médico Internista,  
Epidemiólogo Clínico. fabian.jaimes@udea.edu.co

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA  
MEDELLÍN

2023

Nota de aceptación:

---

---

---

---

---

---

Firma del Director de Tesis

Fabián Jaimes. E mail: [fabian.jaimes@udea.edu.co](mailto:fabian.jaimes@udea.edu.co)

---

Firma del Jurado número 1

E mail:

---

Firma del Jurado número 2

E mail:

---

Firma del Jurado número 3

E mail:

Medellín, 24 de julio de 2023

Dedicado a mi esposa Paula Andrea por el apoyo constante.

## COMITÉ ASESOR DE TESIS

Fabián Alberto Jaimes Barragán, MD, MSc, PhD. Director de Tesis. Médico Internista, Epidemiólogo Clínico. Profesor Titular Universidad de Antioquia.

Gloria María Vásquez Duque, MD, DrSci. Médica Internista, Reumatóloga, Inmunóloga, Doctora en Ciencias. Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética. Instituto de Investigaciones Médicas. Profesora Titular Universidad de Antioquia.

Daniel Camilo Aguirre Acevedo, Estadístico, PhD, MSc en Epidemiología. Instituto de Investigaciones Médicas. Profesor Titular Universidad de Antioquia.

## AUTORES

Mauricio Restrepo Escobar. Internista, reumatólogo, epidemiólogo clínico. Grupo de Reumatología de la Universidad de Antioquia (GRUA). Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC). Universidad de Antioquia. Medellín.

Fabián Alberto Jaimes Barragán. Internista, epidemiólogo clínico. GRAEPIC. Universidad de Antioquia. Medellín.

Gloria María Vásquez Duque. Internista, reumatóloga, inmunóloga. GRUA. Universidad de Antioquia. Medellín.

Daniel Camilo Aguirre Acevedo. Estadístico, epidemiólogo. GRAEPIC. Universidad de Antioquia. Medellín.

Édgar Alfonso Peñaranda Parada. Internista, reumatólogo. Universidad Nacional de Colombia. Reumatólogo Clínica Colsanitas. Santafé de Bogotá.

Johana Prieto Alvarado. Médico cirujano. Médico general Clínica Colsubsidio Calle 100. Santafé de Bogotá.

Miguel Antonio Mesa Navas. Internista, reumatólogo. Clínica el Rosario. Líder área de investigación en reumatología SURA.

Estefanía Calle Botero. Internista, reumatóloga. Clínica SOMER. Rionegro, Antioquia.

Álvaro Arbeláez Cortés. Internista, reumatólogo. Clínica IMBANACO. Cali.

Carlos Jaime Velásquez Franco. Internista, reumatólogo. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín.

Óscar Vergara Serpa. Internista, residente de reumatología. Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín.

David del Castillo. Internista, reumatólogo. Hospital Universitario del Valle. Cali.

Camilo Hernández. Internista, residente de reumatología. Hospital Universitario del Valle. Cali.

Luis Carlos Guzmán Naranjo. Internista, reumatólogo. Hospital Serena del Mar. Cartagena.

Paula Andrea Granda Carvajal. Internista, magíster en calidad en salud. Líder científica en medicina prestación personas SURAMERICANA. Medellín.

Daniel Jaramillo Arroyave. Internista, reumatólogo. Universidad CES. Medellín.

Carlos Horacio Muñoz Vahos. Internista, reumatólogo. GRUA. Hospital San Vicente Fundación. Medellín.

Mariana Vélez Marín. Médico general. SURA EPS.

Johanna Hernández Zapata. Pediatra, reumatóloga. GRUA. Universidad de Antioquia. Medellín.

Ruth Eraso Garnica. Pediatra, reumatóloga. GRUA. Hospital Pablo Tobón Uribe. Universidad de Antioquia. Medellín.

Adriana Lucía Vanegas García. Internista, reumatóloga. GRUA. Hospital San Vicente Fundación. Medellín.

Luis Alonso González Naranjo. Internista, reumatólogo. GRUA. Universidad de Antioquia. Medellín.



El autor agradece todo el apoyo y la colaboración recibida de parte de los colegas reumatólogos y de los miembros de los comités de ética e investigación y áreas de archivo clínico de las instituciones participantes.

Agradecimiento especial para las siguientes instituciones:

Hospital Alma Máter de Antioquia, Medellín

Hospital San Vicente Fundación, Medellín

Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín

Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín

Clínica el Rosario, Medellín

Clínica SOMER, Rionegro

Clínica Colombia, Santafé de Bogotá

Hospital Serena del Mar, Cartagena

Clínica IMBANACO, Cali

Hospital Universitario del Valle, Cali

## CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	25
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
3. JUSTIFICACIÓN	29
4. OBJETIVOS	30
4.1 OBJETIVO GENERAL	30
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
5. MARCO TEÓRICO	31
5.1 GENERALIDADES	31
5.2 COMPLICACIONES INFECCIOSAS	31

5.3 INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL HOSPITAL	32
5.4 ESPECTRO DE GRAVEDAD DE LAS INFECCIONES	33
5.5 MOMENTO DE APARICIÓN DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES	33
5.6 PREVENCIÓN	34
5.7 NECESIDAD DE ESTRATEGIAS PREVENTIVAS ESPECÍFICAS	35
5.8 EL PAPEL DE LOS MODELOS PREDICTIVOS	36
5.9 LOS MODELOS PREDICTIVOS DE INFECCIONES EN LES	37
5.10 MODELOS PREDICTIVOS DINÁMICOS	38
5.11 ALTERNATIVAS PARA LA PREDICCIÓN DINÁMICA	39
6. MÉTODOS Y RESULTADOS	41
6.1 PRIMERA ETAPA: MODELOS PREDICTIVOS DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	41
6.1.1 Introducción	41
6.1.2 Métodos	43
6.1.3 Resultados	45
6.1.4 Discusión	51

6.2 SEGUNDA ETAPA: FACTORES PRONÓSTICO DE INFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA	54
6.2.1 Introducción	54
6.2.2 Métodos	55
6.2.3 Resultados	59
6.2.4 Discusión	64
6.3 TERCERA ETAPA: DESARROLLO Y VALIDACIÓN INTERNA DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DEL RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL	68
6.3.1 Generalidades	68
6.3.1.1 Pregunta de investigación y antecedentes	68
6.3.1.2 Aplicación planeada de los modelos	70
6.3.1.3 Desenlace	70
6.3.1.4 Predictores	71
6.3.1.5 Diseño	72
6.3.1.6 Modelo estadístico	72
6.3.1.7 Tamaño de muestra	73

6.3.2 Pasos para el modelamiento	74
6.3.2.1 Análisis exploratorio y datos faltantes	74
6.3.2.2 Codificación de predictores	75
6.3.2.3 Especificación de los modelos	76
6.3.2.4 Estimación de los modelos	77
6.3.2.5 Desempeño de los modelos	77
6.3.2.6 Validación interna de los modelos	78
6.3.2.7 Presentación de los modelos	79
6.3.2.8 Software utilizado	79
6.3.3 Resultados	79
6.3.3.1 Desarrollo del modelo para aplicar al momento de la admisión	79
6.3.3.2 Desarrollo del modelo para aplicar después de 120 horas de estancia	83
6.3.3.3 Desarrollo del modelo para aplicar después de 240 horas de estancia	87
6.3.4 Validación interna de los modelos desarrollados	92
6.3.5 Discusión	97
<b>6.4 CUARTA ETAPA: VALIDACIÓN EXTERNA DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DEL RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL</b>	<b>100</b>

6.4.1 Generalidades	100
6.4.1.1 Diseño del estudio y participantes	100
6.4.1.2 Predictores	100
6.4.1.3 Desenlace	101
6.4.1.4 Tamaño de muestra	101
6.4.2 Plan de análisis	101
6.4.2.1 Prevención y manejo de datos faltantes	101
6.4.2.2 Verificación de supuestos y manejo de variables continuas	102
6.4.2.3 Diferencias entre las bases de datos de desarrollo y de validación externa	102
6.4.2.4 Ajustes y modificaciones del modelo	102
6.4.2.5 Desempeño de cada modelo	102
6.4.2.6 Presentación de los modelos	103
6.4.3 Resultados	103
6.4.3.1 Validación externa del modelo para aplicar al momento de la admisión	104
6.4.3.2 Validación externa del modelo para aplicar después de 120 horas de estancia	108

6.4.3.3 Validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia hospitalaria	110
6.4.4 Exploración de la heterogeneidad entre los diferentes hospitales incluidos en la fase de validación externa	116
6.4.5 Discusión	117
7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	122
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	125
9. FINANCIACIÓN	127
10. CONFLUENCIA DE INTERESES	128
BIBLIOGRAFÍA	129
ANEXOS	146

## LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Ítems que enmarcan el objetivo de la revisión, la estrategia de búsqueda y los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios primarios	43
Tabla 2. Características de los estudios incluidos	48
Tabla 3. Resultados de la evaluación del riesgo de sesgos y aplicabilidad PROBAST	49
Tabla 4. Seis ítems (PICOTS) que definen la pregunta de investigación de la revisión sistemática de la literatura sobre factores pronósticos	56
Tabla 5. Características de los estudios revisados	61
Tabla 6. Potenciales factores asociados con infección reportados en los 64 estudios revisados	63
Tabla 7. Factores más frecuentemente reportados como asociados con infección en estudios de pacientes con lupus	64
Tabla 8. Cálculo del tamaño de muestra para modelo predictivo con desenlace binario	73
Tabla 9. Características de los participantes en el desarrollo del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso	81
Tabla 10. Número de participantes y desenlaces por hospital durante la fase de desarrollo de los modelos predictivos	82



Tabla 11. Promedios de los coeficientes penalizados con sus respectivos errores estándares no penalizados para las nueve variables seleccionadas durante el desarrollo del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso	83
Tabla 12. Características de los participantes en el desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia	85
Tabla 13. Coeficientes penalizados con sus respectivos errores estándares no penalizados para las siete variables seleccionadas del modelo a las 120 horas	86
Tabla 14. Características de los participantes en el desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia	90
Tabla 15. Coeficientes penalizados con sus respectivos errores estándares no penalizados para las siete variables seleccionadas del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia	90
Tabla 16. Evaluación del probable sobreajuste y optimismo del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso	92
Tabla 17. Evaluación del probable sobreajuste y optimismo del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia	94
Tabla 18. Evaluación del probable sobreajuste y optimismo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia	96
Tabla 19. Número de participantes y frecuencia del desenlace por centro hospitalario incluido durante la fase de validación externa	103
Tabla 20. Características de los participantes en la validación externa del modelo al ingreso	104
Tabla 21. Distribución comparativa de predictores y desenlace entre las cohortes de desarrollo y de validación externa	106

Tabla 22. Infecciones diagnosticadas en las cohortes de desarrollo y de validación externa 107

Tabla 23. Microorganismos aislados en las cohortes de desarrollo y de validación externa 107

Tabla 24. Características de los participantes en la validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia 110

Tabla 25. Características de los participantes en la validación externa del modelo para aplicar después de 240 horas de estancia 114

Tabla 26. Características de las dos subcohortes de la validación externa 117

## LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Flujograma de la selección de estudios durante la primera etapa	47
Figura 2. Flujograma de la selección de estudios durante la segunda etapa	60
Figura 3. Flujograma de pacientes incluidos durante la fase de desarrollo	80
Figura 4. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso	84
Figura 5. Gráfico de calibración durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso	84
Figura 6. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia	86
Figura 7. Gráfico de calibración durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia	87
Figura 8. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial	88
Figura 9. Gráfico de calibración durante la fase de desarrollo del modelo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial	88
Figura 10. Comparación de las áreas bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo para aplicar después de 120 horas de estancia con el modelo exploratorio	89

Figura 11. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia	91
Figura 12. Gráfico de calibración durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia	91
Figura 13. Gráfico de calibración durante la validación interna del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso	93
Figura 14. Gráfico de calibración durante la validación interna del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia	95
Figura 15. Gráfico de calibración durante la validación interna del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia	95
Figura 16. Área bajo la curva ROC durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso	108
Figura 17. Gráfico de calibración durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso	109
Figura 18. Análisis de la curva de decisión del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso	109
Figura 19. Área bajo la curva ROC durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia	111
Figura 20. Gráfico de calibración durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia	111
Figura 21. Análisis de la curva de decisión del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia	112
Figura 22. Área bajo la curva ROC durante la fase de validación externa del modelo predictivo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial	112

Figura 23. Gráfico de calibración durante la fase de validación externa del modelo predictivo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial 113

Figura 24. Análisis de la curva de decisión del modelo predictivo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial 113

Figura 25. Comparación de las áreas bajo la curva ROC y de las curvas de decisión del modelo para aplicar a las 120 horas y del modelo exploratorio alternativo 114

Figura 26. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia 115

Figura 27. Gráfico de calibración durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia 115

Figura 28. Análisis de la curva de decisión del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia 116

Figura 29. Gráficos de discriminación y calibración para las dos subcohortes de la etapa de validación externa 118

## LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Estrategia de búsqueda principal usada en la base de datos Pubmed	146
Anexo B. Formulario para extracción de datos de los estudios individuales incluidos	147
Anexo C. PROBAST: Herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para estudios de modelos de predicción	150
Anexo D. Lista de verificación TRIPOD: Desarrollo y validación de un modelo de predicción	157
Anexo E. Investigación original. Restrepo-Escobar, <i>et al.</i> <i>Predictive models of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review.</i> <i>Lupus</i> 2021; 30(3):421–430	161
Anexo F. Estrategia de búsqueda principal usada en la base de datos Pubmed	162
Anexo G. Formulario CHARMS-PF para la extracción de datos de los estudios individuales incluidos sobre factores pronósticos, basada en la lista de chequeo original CHARMS diseñada para estudios primarios sobre modelos predictivos	163
Anexo H. Herramienta QUIPS (quality in prognostic factor studies) para clasificar el riesgo de sesgos de los estudios primarios sobre factores pronósticos	165
Anexo I. Investigación original. Restrepo-Escobar, <i>et al.</i> <i>Predictive Factors of Hospital-Acquired Bacterial Infections in Patients With Systemic Lupus Erythematosus.</i> <i>J Clin Rheumatol</i> 2023;29:240-244	168
Anexo J. Tabla operativa de variables	169

Anexo K. Análisis de datos, imputación de datos faltantes, análisis de sensibilidad y análisis exploratorios realizados 176

Anexo L. Calculadora en Excel para calcular el riesgo de infección bacteriana nosocomial al momento del ingreso y para actualizar el riesgo después de 120 horas de estancia para paciente con lupus eritematoso sistémico 199

## RESUMEN

**Contexto:** los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentan un riesgo aumentado de complicaciones infecciosas. Las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital son las más frecuentes y graves.

**Objetivo:** desarrollar y validar externamente modelos de predicción clínica del riesgo de infección bacteriana adquirida en el hospital para pacientes con LES, para aplicar al momento del ingreso y luego para actualizar el riesgo durante la estancia.

**Métodos:** se realizaron revisiones sistemáticas de la literatura para identificar los modelos predictivos de infección en LES y los factores predictivos de infección bacteriana en LES previamente reportados. Se planeó desarrollar y validar externamente tres modelos de predicción. El riesgo de infección bacteriana nosocomial se evaluó al momento del ingreso y después de cinco y diez días de estancia. La selección de predictores se llevó a cabo mediante técnica LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*). El desenlace fue definido como aquella infección bacteriana diagnosticada mediante aislamiento microbiológico o con base en criterios clínicos y de laboratorio que requiriera tratamiento antimicrobiano intravenoso. Se usaron técnicas de imputación múltiple para los datos faltantes. Se usaron modelos de regresión logística. Se evaluaron las propiedades de discriminación, calibración y análisis de curva de decisión.

**Resultados:** se definió una cohorte retrospectiva para el desarrollo y la validación interna (n = 1686), así como una cohorte bidireccional multicéntrica para la validación externa (n = 531). Se construyeron tres modelos predictivos. Los modelos para aplicar al momento del ingreso y después de 120 horas de estancia mostraron una aceptable discriminación durante el desarrollo y la validación interna. La validación externa llevada a cabo mostró un buen rendimiento dentro de la cohorte de pacientes de las mismas instituciones de tercer nivel en las cuales se desarrollaron los modelos. La validación geográfica en otras instituciones de los modelos construidos fue subóptima.

**Conclusiones:** se presentan diferentes modelos predictivos de la probabilidad de sufrir una infección bacteriana nosocomial para pacientes con LES. Los modelos propuestos pueden usarse para evaluar el riesgo al ingreso y actualizarlo después de 5 días de estancia. Es importante llevar a cabo nuevos estudios de validación externa en diferentes contextos, así como estudios de impacto clínico, para dar mayor soporte a su aplicación en la investigación y la atención clínica de estos pacientes.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico; Infección bacteriana; Infección adquirida en el hospital; Modelo de predicción clínica; Pronóstico; Desarrollo y validación externa.



## INTRODUCCIÓN

Aunque el pronóstico de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) ha mejorado en forma importante durante las últimas décadas (1), siguen teniendo un riesgo aumentado de mortalidad prematura en comparación con la población general (2–4). Las infecciones en dichos pacientes son frecuentes y siguen siendo una de las principales causas de mortalidad (4,5). Estas infecciones pueden aparecer en diferentes contextos clínicos de atención (3,6,7), con el hospital como uno de los escenarios más frecuentes, dada la necesidad de internación frecuente por diversos motivos, entre los que sobresale la actividad de la enfermedad, la cual obliga a intensificar la terapia inmunosupresora (7,8).

La disfunción inmunológica propia del LES, el daño previo de órganos, el aumento de la inmunosupresión, así como las complicaciones y riesgos propios del cuidado de la salud en un ambiente hospitalario, contribuyen con el riesgo incrementado de infección nosocomial (9,10). Tales infecciones pueden ser causadas por múltiples clases de microorganismos, incluyendo virus, bacterias, micobacterias, hongos y parásitos; sin embargo, habitualmente, las infecciones bacterianas son las de mayor incidencia e impacto clínico (6–13).

La frecuencia, los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y las consecuencias de cada clase de infección pueden ser muy diferentes, pero suelen estudiarse agrupadas por su gravedad o por haber requerido ingreso al hospital. La medición del riesgo de infección y las posibles propuestas de intervención para reducir dicho riesgo deberían delimitar con el mayor detalle posible el tipo de microorganismo, el cuadro clínico, el contexto de atención y las características clínicas de los pacientes. Sería ideal contar con modelos confiables del riesgo individual de cada tipo específico de infección, para poder evaluar e implementar intervenciones preventivas específicas y dirigidas (14–16).

La aproximación realizada hasta el momento al problema de las infecciones en los pacientes con LES parece haber sido algo dispersa e inespecífica, y por consiguiente de limitada utilidad clínica. La gran mayoría de los estudios descriptivos, explicativos y predictivos de infección en LES combinan diferentes escenarios clínicos, tanto ambulatorios como hospitalarios, distintas clases de microorganismos, así como diversas formas de presentación y síndromes infecciosos (14–22). Para la fecha actual, de acuerdo con nuestro conocimiento del tema, no existen modelos de predicción de riesgo específicos para infección bacteriana nosocomial en estos pacientes, ni recomendaciones preventivas en dicho escenario (23).

Nos propusimos estudiar el problema de las infecciones en pacientes con LES, enfocándonos en las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital, dada su mayor frecuencia y gravedad, con la intención de construir y validar externamente diferentes modelos de pronóstico de la ocurrencia de infección que fueran lo más exactos, precisos y confiables posible, con potencial aplicación en la atención clínica y en el estudio de posibles intervenciones preventivas.

Para desarrollar los objetivos propuestos esta investigación fue dividida en cuatro etapas: identificación y evaluación de modelos relacionados previos, identificación de predictores potenciales para la construcción de los modelos, desarrollo y validación interna de los modelos predictivos y finalmente, una validación externa de los mismos. La evaluación de modelos análogos requirió una búsqueda exhaustiva en la literatura médica; la identificación de variables candidatas estuvo basada también en la revisión sistemática de la literatura y la experiencia clínica; para el desarrollo y la validación interna de los modelos de predicción se usaron registros clínicos en forma retrospectiva y la validación externa se llevó a cabo de manera bidireccional y multicéntrica.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con LES presentan un riesgo elevado de infección, lo cual les genera importante morbilidad y mortalidad (3–7). Las infecciones en estos pacientes pueden ocurrir en cualquier escenario clínico y ser causadas por una gran diversidad de microorganismos. Dentro de dichas complicaciones sobresalen las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital por su mayor frecuencia y gravedad. Alrededor del 15% de los pacientes hospitalizados con LES presentará una infección durante su estancia, siendo las infecciones bacterianas las más frecuentemente reportadas (50 a 90%) (6–13).

Las infecciones intrahospitalarias en los pacientes con LES se asocian con aumento de la mortalidad, retraso en el inicio o continuación del tratamiento inmunosupresor, prolongación de la estancia hospitalaria e incremento del consumo de recursos sanitarios y por ende de los costos de la atención (11,18,24–26).

No existen recomendaciones preventivas específicas para la infección bacteriana adquirida en el hospital en pacientes con LES (9,23,24,27), ni existen modelos de predicción de riesgo para este tipo específico de infección. La ausencia de esta cuantificación del riesgo de infección no permite que los pacientes más vulnerables reciban una vigilancia más estrecha, y tampoco ha permitido estimar la eficacia y la seguridad de potenciales estrategias preventivas dirigidas a los pacientes de mayor riesgo.

## 2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los mejores modelos predictivos que podemos desarrollar y validar externamente para obtener estimados exactos y confiables del riesgo de adquirir una infección bacteriana nosocomial en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, hospitalizados por causa diferente a una infección?

### 3. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con LES que son hospitalizados presentan un riesgo elevado de adquirir infecciones bacterianas (9–12,22). A pesar de ello, en las guías actuales no existen recomendaciones preventivas específicas, más allá de sugerir vacunación previa, usar la dosis más baja de esteroide posible y hacer un diagnóstico temprano de la sepsis (23,27).

Es necesario entonces, evaluar e implementar nuevas estrategias preventivas que reduzcan al máximo estos desenlaces adversos. Dado que el riesgo de infectarse tiene una gran variabilidad individual, tales intervenciones preventivas deberían estar dirigidas en forma personalizada a aquellos pacientes con mayor riesgo, para optimizar así la relación riesgo/beneficio.

Contar con un modelo de predicción clínica del riesgo de infección nosocomial bacteriana en los pacientes hospitalizados con LES, exacto y confiable, permitiría evaluar e implementar de manera dirigida, en aquellos pacientes de mayor riesgo, potenciales estrategias preventivas.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Construir y validar externamente modelos de predicción clínica de pronóstico, que sean lo más exactos y confiables posible, para la estimación del riesgo de adquirir una infección bacteriana intrahospitalaria en pacientes con LES.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Identificación, análisis crítico y síntesis de todos los modelos propuestos para predicción del riesgo de adquirir cualquier tipo de infección en pacientes con LES, con especial énfasis en infecciones bacterianas adquiridas en el hospital.

4.2.2 Identificación y evaluación, con base en la literatura científica disponible, de las posibles variables candidatas que puedan servir para la construcción de un modelo de predicción del riesgo de infección bacteriana adquirida en el hospital en pacientes con LES.

4.2.3 Desarrollar y validar internamente modelos predictivos del riesgo de infección bacteriana nosocomial en pacientes con LES, que tenga en cuenta tanto información disponible al momento del ingreso como información de variables que aparecen o cambian durante la hospitalización modificando el riesgo mencionado.

4.2.4 Realizar una validación externa multicéntrica de los modelos desarrollados para la predicción del riesgo de infección bacteriana adquirida en el hospital en pacientes con LES.

## 5. MARCO TEÓRICO

### 5.1 GENERALIDADES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, sistémica y con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Puede afectar a personas de cualquier edad, sexo y raza; sin embargo, es más frecuente en mujeres en edad reproductiva con ascendencia africana, asiática, hispánica o caribeña. Usualmente se manifiesta en forma crónica con períodos de remisión y de exacerbación, durante los cuales casi cualquier órgano o sistema puede verse afectado, impactando notoriamente sobre la calidad de vida y llegando a poner en riesgo la vida del paciente (28).

Hasta el momento no se ha identificado una causa única de LES. Los modelos patogénicos actuales proponen una compleja interacción de múltiples factores genéticos, epigenéticos, ambientales y hormonales que conducen a un funcionamiento alterado del sistema inmunológico con pérdida de la tolerancia a antígenos propios, resultando en la producción de autoanticuerpos, inflamación crónica y daño de órganos (29).

Existe una gran heterogeneidad en los diferentes mecanismos etiológicos y patogénicos mencionados, la cual se corresponde con una reconocida diversidad en la expresión clínica y de laboratorio, así como en la evolución, las respuestas terapéuticas y el pronóstico de los pacientes con LES. A pesar de estas grandes dificultades para definir e identificar la enfermedad, ha habido un notable descenso en la mortalidad durante las últimas décadas, desde un 50% en los años cincuenta hasta una supervivencia a 15 años del 90% en la época actual. No obstante, actualmente muchos pacientes siguen presentando daño acumulado de órganos, diversas complicaciones de la enfermedad y de los tratamientos, mala calidad de vida y mortalidad prematura (1,30).

### 5.2 COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Dentro de las complicaciones asociadas al LES sobresalen las infecciones como un fenómeno frecuente, complejo y con graves consecuencias. Las infecciones pueden

presentarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, en todos los contextos del cuidado, pueden ocasionar una gran morbilidad y son una causa frecuente de mortalidad. Se estima que la mitad de los pacientes con LES presentará una infección grave durante el curso de su enfermedad. Las infecciones se encuentran dentro de las primeras causas de consulta, de hospitalización, de estancia prolongada, de ingreso a cuidados intensivos y de mortalidad en estos pacientes (5–11,31).

Los pacientes con LES presentan un riesgo elevado de infecciones por factores propios de la enfermedad y por los relacionados con el tratamiento de esta. Se han descrito diferentes defectos en la inmunidad innata y adaptativa que predisponen a la infección. El uso de glucocorticoides y de otros medicamentos inmunosupresores para tratar de controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad conlleva siempre el riesgo de favorecer el desarrollo de procesos infecciosos. Adicionalmente, otros agentes tales como la actividad de la enfermedad, el daño renal agudo, crónico o mixto, la asplenia funcional y la hipoalbuminemia, entre otros, se han visto también como posibles causantes o al menos marcadores de un mayor riesgo de presentar infección (9,10,24).

En estos pacientes se ha reportado una amplia variedad de microorganismos y de cuadros clínicos infecciosos. En casi todas las series suelen predominar las bacterias. La mayoría de las infecciones son causadas por bacterias comunes tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa* (6,10,22,24,31). Además, parece haber una predisposición especial para el desarrollo de infección por ciertos patógenos específicos tales como virus varicela zóster, *Salmonella* spp o *Mycobacterium tuberculosis* (24).

### 5.3 INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL HOSPITAL

Entre el 10 y el 40% de los episodios de hospitalización de los pacientes con LES se complican con alguna infección nosocomial (11,22,32,33). En la mayoría de las series de pacientes con LES hospitalizados, las infecciones ocupan el primer lugar dentro de las causas de muerte (33–36). Las infecciones bacterianas dan cuenta de la mayor proporción de infecciones nosocomiales adquiridas por estos pacientes (11,22) y ocupan el primer lugar dentro de las causas de muerte relacionadas con infección (22,33,37).



Las infecciones adquiridas en el hospital también son causadas en su mayoría por gérmenes comunes, principalmente bacilos gramnegativos y cocos grampositivos (11,22). Dentro de los primeros sobresalen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella spp*, y dentro de los últimos se encuentran principalmente *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos y enterococos (11,22).

#### 5.4 ESPECTRO DE GRAVEDAD DE LAS INFECCIONES

Aunque no existe una definición estándar de lo que es una infección grave, algunos de los términos y definiciones utilizados en los estudios de pacientes con LES han sido: infección mayor: aquella que requiere antibióticos intravenosos (14), infección grave: necesidad de hospitalización con antibióticos parenterales o aquella que causa la muerte (16,33), infección seria: necesidad de hospitalización (38), o también necesidad de hospitalización o de antibióticos parenterales (19).

Por otra parte, en concordancia con la nueva terminología propuesta para el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis, el antiguo término de sepsis grave se considera redundante, ya que la sepsis en sí misma es una condición grave asociada con alta mortalidad (39,40). El rótulo de sepsis en un paciente lúpico con infección sospechada o confirmada requiere una pronta y apropiada respuesta que incluye el uso de antibióticos parenterales y la atención hospitalaria, limitando el inicio o el incremento del tratamiento inmunosupresor para modular su enfermedad autoinmune. De acuerdo con esto, la presunción clínica de la sepsis en un paciente con lupus configura un diagnóstico que podemos considerar grave y de clara relevancia clínica.

#### 5.5 MOMENTO DE APARICIÓN DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES

No encontramos información publicada específicamente con respecto al momento de aparición de las infecciones ambulatorias o nosocomiales en pacientes con LES. Las diferentes series reportan la ocurrencia de infecciones de cualquier tipo durante un cierto periodo de tiempo que puede ir desde meses hasta décadas (11,14,22,25,35). En los estudios que reportan algún modelo predictivo de pronóstico de infección en pacientes con LES se han utilizado horizontes temporales de predicción de 6 meses (14), 12 meses

(15) o incluso varias décadas (16), pero sin especificar el tiempo hasta el evento de cada infección.

Respecto a las infecciones adquiridas en el hospital en población general, en una encuesta de prevalencia de punto realizada en una muestra de 183 hospitales de los Estados Unidos se reportó que la mediana del tiempo entre el ingreso y la aparición de los síntomas de infección fue de 6 días (RIQ 2-13) (41). En un estudio realizado en 15 unidades de cuidado intensivo en Vietnam, la mediana del tiempo desde el ingreso al hospital hasta el diagnóstico de infección nosocomial fue de 7 días (RIQ 3-15) (42). En un estudio tailandés se reportó una mediana de 6 días (RIQ 2-13) para el inicio de neumonía adquirida en el hospital (43). En contraste, en un estudio de prevalencia nacional llevado a cabo en una muestra de 37 hospitales de Grecia, se encontró una mediana de tiempo hasta el diagnóstico de 11 días (RIQ 6-25) (44).

En un trabajo previo de nuestro grupo (32,45), desarrollamos un modelo predictivo de infección bacteriana nosocomial que ocurriera entre los días 3 y 15 de estancia hospitalaria, en pacientes con LES que ingresaron por motivo diferente a infección. En dicha población de estudio, la mediana de días hasta el evento fue de 8 con rango intercuartílico de 5-10 y percentiles 10 y 90 de 3 y 13 días, respectivamente (45).

## 5.6 PREVENCIÓN

A pesar de décadas de reconocimiento y estudio del problema de las infecciones en pacientes con LES, las estrategias de intervención son muy limitadas. Se menciona siempre la necesidad de usar la dosis efectiva más baja posible de esteroides y de inmunosupresores (9,24,27), lo cual puede ser difícil de lograr en la mayoría de los pacientes. Las guías más recientes incluyen la recomendación de usar vacunas, especialmente contra influenza, neumococo y varicela zóster. La otra recomendación tiene que ver con diagnosticar y tratar en forma temprana los cuadros de sepsis (23).

Algunos expertos sugieren utilizar profilaxis antimicrobianas específicas como isoniazida para tuberculosis latente en lugares con alta endemicidad o trimetoprim/sulfametoxazol para prevenir infección por el hongo *Pneumocystis jirovecii* en aquellos pacientes de mayor riesgo (9,24,46,47). En un estudio observacional de cohortes no concurrentes se reportó una menor incidencia de infecciones graves en pacientes lúpicos ambulatorios

inmunosuprimidos que habían recibido profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol (48). No conocemos estudios ni recomendaciones de utilizar antibióticos profilácticos para intentar disminuir el riesgo de las infecciones bacterianas nosocomiales, que son las más frecuentes y graves. Es importante anotar que el uso de profilaxis antibiótica ha sido evaluado con éxito en cientos de ensayos clínicos de pacientes neutropénicos afebriles que reciben quimioterapia, en los cuales logra reducir bacteriemias, muerte relacionada con infección y mortalidad en general (49). Estos pacientes con cáncer y en quimioterapia presentan semejanza con los pacientes lúpicos, quienes sufren inmunodeficiencias por su enfermedad de base y reciben además tratamientos inmunosupresores que los colocan en alto de riesgo de complicaciones infecciosas, especialmente de origen bacteriano.

## 5.7 NECESIDAD DE ESTRATEGIAS PREVENTIVAS ESPECÍFICAS

Se requiere evaluar e implementar estrategias preventivas innovadoras que disminuyan de manera efectiva las infecciones nosocomiales, específicamente aquellas de origen bacteriano por su mayor frecuencia y gravedad. La aproximación realizada hasta el momento al problema de las infecciones en los pacientes con LES ha sido heterogénea e inespecífica y por consiguiente de limitada utilidad clínica. La gran mayoría de los estudios descriptivos, explicativos y predictivos de infección en LES combinan diferentes escenarios clínicos, tanto ambulatorios como hospitalarios, distintas clases de microorganismos, así como diversos cuadros clínicos infecciosos (14–22).

Es necesario delimitar el problema de las infecciones en pacientes con LES para poder realizar un enfoque más apropiado del mismo. El estudio de las infecciones en forma agrupada no permite precisar los diferentes factores de riesgo (50), las posibles intervenciones y los pronósticos de cada clase específica de infección. Dada su alta frecuencia y su mayor gravedad, esta investigación se enfocó en la predicción del riesgo de infecciones bacterianas nosocomiales de pacientes con LES hospitalizados por una causa diferente a infección.

Dado que el riesgo de infectarse es variable, las intervenciones preventivas deberían estar dirigidas a aquellos pacientes con mayor riesgo, para optimizar así la relación riesgo/beneficio. Para abordar este problema sería ideal contar con pronósticos confiables del riesgo de presentar procesos infecciosos específicos en contextos clínicos bien definidos, para que sea posible evaluar e implementar intervenciones preventivas dirigidas. A la fecha, no existen modelos predictivos ni recomendaciones preventivas para infección bacteriana nosocomial en estos pacientes (23).

## 5.8 EL PAPEL DE LOS MODELOS PREDICTIVOS

La predicción del riesgo individual suele ser muy deficiente cuando se encuentra basada en un solo factor. Para mejorar la evaluación e implementación de intervenciones en los pacientes, dirigidas por su riesgo individual, se pueden usar múltiples factores pronósticos combinados en un modelo de predicción clínica (51). Un modelo predictivo de pronóstico es una combinación de varios predictores a partir de los cuales es posible calcular el riesgo de un desenlace específico para un paciente en particular. Los modelos pronósticos también son conocidos como índice o regla pronóstica o de predicción, modelo de predicción clínica o de riesgo, y modelo predictivo. Para un individuo con un estado de salud dado, un modelo pronóstico convierte la combinación de variables predictoras en un estimado del riesgo de presentar un desenlace de interés dentro de un periodo de tiempo específico (52).

En general, los modelos predictivos tienden a incluir predictores que estén fácilmente disponibles, no muy costosos y que puedan ser medidos con una razonable precisión (53). Los predictores ya reportados en estudios previos como factores pronósticos pueden ser considerados como buenos candidatos para construir modelos predictivos (54). Desafortunadamente, aunque cada año se publican muchos estudios sobre factores pronósticos, con frecuencia son de calidad variable y muestran resultados inconsistentes. Se requieren revisiones sistemáticas y metaanálisis de buena calidad que permitan resumir la evidencia sobre el valor pronóstico de factores de riesgo particulares (55).

A pesar del creciente interés por el desarrollo y la publicación de modelos pronósticos en medicina, la gran mayoría de estos presenta deficiencias metodológicas que limitan su aplicación clínica real (52). Para el desarrollo de un modelo predictivo de pronóstico se debe llevar a cabo un estudio de cohorte con un registro clínico de buena calidad o, en su defecto y en ciertas condiciones, un estudio de casos y controles, pero anidado en una cohorte con emparejamiento por el tiempo en riesgo (53,56,57). Por otro lado, para la validación externa del modelo se necesitan estudios de cohorte, idealmente prospectivos, con un número apropiado de desenlaces y que sean realizados en poblaciones diferentes a aquella en la cual se desarrolló el modelo predictivo (53,58).

Dado que la mayoría de los modelos clínicos se desarrollan en forma retrospectiva, usualmente a partir de cohortes de un solo centro y con limitación en el número de desenlaces disponibles, es frecuente que ellos se encuentren sobre ajustados a los datos y muestren un desempeño aparente demasiado optimista (53,54). Se propone entonces utilizar técnicas de contracción y de penalización para la selección de predictores y la estimación de coeficientes para obtener resultados más realistas (53,59,60).

A pesar del creciente interés por la investigación acerca del pronóstico en medicina, la mayoría de los modelos predictivos propuestos no llegan a ser validados externamente y mucho menos a ser evaluados con respecto a su presunto impacto clínico (52). En los últimos años se han propuesto diversas recomendaciones para mejorar la calidad metodológica de los estudios sobre modelos predictivos y tratar de aumentar la probabilidad de aplicación clínica final (51,52,54,58,61–64). Dentro de dichas recomendaciones se incluye usar diseños apropiados, idealmente cohortes con datos de buena calidad; contar con tamaños de muestra suficientes, especialmente en lo relacionado con el número de desenlaces con respecto al número de variables predictoras consideradas; definir la forma de manejo de datos ausentes, en lo posible con técnicas de imputación múltiple; analizar la calidad y distribución de los datos; realizar análisis estadísticos rigurosos; verificar el cumplimiento de supuestos; modelar las variables cuantitativas en forma continua idealmente, evitando dicotomizarlas e incluso considerar el uso de transformaciones, polinomios fraccionales o *splines* cúbicos; corregir por el posible sobre ajuste y optimismo del modelo desarrollado, así como hacer todo lo posible por realizar validación externa en poblaciones diferentes a la del desarrollo del modelo (54,58).

Los modelos predictivos en medicina necesitan entonces un desarrollo riguroso, así como una validación externa amplia, para que sea posible llegar a cuantificar con estudios de impacto clínico y de costo-efectividad, su real utilidad en la atención de los problemas de salud de las personas para las cuales fueron construidos.

## 5.9 LOS MODELOS PREDICTIVOS DE INFECCIONES EN LES

A la fecha, tenemos conocimiento de al menos cuatro modelos predictivos de infecciones en pacientes con LES. Yuhara *et al.* (14) reportaron el desarrollo en Japón de un modelo predictivo de infección grave durante los siguientes 6 meses. En nuestro trabajo previo (32,45) publicamos el desarrollo preliminar de un modelo de predicción de infección bacteriana nosocomial en pacientes con lupus hospitalizados por una causa diferente a infección. Gómez-Martín *et al.* (65)(15) reportaron el desarrollo de un modelo de predicción de infección durante un año de seguimiento en una cohorte prospectiva de pacientes mexicanos con lupus de menos de 5 años de evolución. Tejera-Segura *et al.* reportaron (20,21)(16) la validación externa de una regla de predicción de infección grave para pacientes con LES. El puntaje propuesto fue construido en una cohorte prospectiva española (RELESSER) (33). La validación externa fue realizada por medio de un diseño de casos y controles anidado en una cohorte británica retrospectiva. No es claro el horizonte temporal de la predicción.

Encontramos que se han publicado muy pocos modelos de interés pronóstico de infección de pacientes con LES. Los pocos modelos identificados son muy heterogéneos

y presentan grandes oportunidades de mejora en las definiciones y en especial en aspectos metodológicos. No encontramos ningún estudio del probable impacto clínico de dichos modelos.

A pesar del reconocimiento generalizado de la frecuencia y de la gravedad de las infecciones en los pacientes con LES, especialmente de las infecciones bacterianas nosocomiales, no se cuenta con un modelo confiable predictivo de pronóstico que permita estudiar y llegar a implementar medidas preventivas o terapéuticas personalizadas dirigidas por el riesgo individual, con la finalidad de impactar en el bienestar y la supervivencia de estos pacientes.

## 5.10 MODELOS PREDICTIVOS DINÁMICOS

La mayoría de los modelos de predicción clínica de pronóstico usan información de un individuo en un momento dado para computar la probabilidad/riesgo de un desenlace futuro (66). Aunque esta aproximación ha resultado ser válida y útil, presenta una importante deficiencia al ignorar la dinámica de eventos que ocurren o se modifican después del punto de partida y que pueden modificar el riesgo del desenlace de interés (53,67). En varios estudios se ha reportado una mayor capacidad predictiva de modelos pronósticos al agregar a los datos basales información de covariables que cambian con el tiempo (68–71).

Las infecciones nosocomiales son fenómenos complejos determinados por múltiples factores que tienden a ocurrir en pacientes con ciertas características identificables (72). Se han reportado diversos factores/marcadores de riesgo de infección nosocomial relacionados con características clínicas, comorbilidades, nivel de atención, necesidad de cirugía, ingreso a cuidado intensivo, tratamientos inmunosupresores, necesidad de catéteres y días de estancia, entre otros (50), y muchas de estas variables tienen un comportamiento dinámico.

Un reciente metaanálisis identificó los siguientes factores de riesgo independientemente asociados con infecciones relacionadas con el cuidado de la salud en pacientes adultos hospitalizados: diabetes mellitus (RR, 1.76; IC 95%, 1.27-2.44), inmunosupresión (RR, 1.24; IC 95%, 1.04-1.47), temperatura (DM, 0.62; IC 95%, 0.41-0.83), tiempo quirúrgico en minutos (DM, 34.53; IC 95%, 22.17-46.89), reintervención (RR, 7.94; IC 95%, 5.49-11.48), exposición a cefalosporina (RR, 1.77; IC 95%, 1.30-2.42), días de exposición a catéter venoso central (DM, 5.20; IC 95%, 4.91-5.48), admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI) (RR, 3.76; IC 95%, 1.79-7.92), días de estancia en UCI (DM, 21.30; IC

95%, 19.81-22.79), y ventilación mecánica (OR, 12.95; IC 95%, 6.28-26.73) (73). La mayoría de estas variables aparecen o se modifican durante la estancia hospitalaria, por lo cual no están disponibles al momento del ingreso.

En pacientes con LES hospitalizados se han reportado también factores/marcadores de riesgo de adquirir infecciones relacionadas con el cuidado de la salud que son dinámicas y varían durante el tiempo de hospitalización. Algunas de esas variables dinámicas son la actividad de la enfermedad, la función renal, la dosis diaria de esteroide y el uso de bolos de estos, la administración de citotóxicos tales como ciclofosfamida o mofetil micofenolato y los días de estancia hospitalaria, entre otros (9,11,13,17,22,74). Otros marcadores de riesgo, sin evidencia documentada en pacientes con LES, pero con clara plausibilidad biológica son la necesidad de catéteres y de procedimientos tales como biopsias, endoscopias, diálisis, plasmaféresis, cirugías, intubación orotraqueal, etcétera (73,75).

## 5.11 ALTERNATIVAS PARA LA PREDICCIÓN DINÁMICA

Las variables basales son potencialmente importantes para predecir el desenlace al comienzo del periodo de observación, sin embargo, ellas pueden ir perdiendo su poder predictivo con el paso del tiempo (76). Se ha propuesto entonces tomar en cuenta también información de eventos intermedios que ocurren durante el seguimiento. Un método simple para evaluar el impacto de eventos intermedios que ocurren después del inicio del periodo de observación es usar un modelo de regresión de Cox con covariables dependientes de tiempo (53,66).

En contraste con una aproximación estática que solo considera la información basal, la aproximación dinámica es capaz de incorporar información de la relación del desenlace con covariables dependientes de tiempo evaluadas durante el periodo de observación mientras toma en cuenta los cambios en la población de pacientes que permanecen en seguimiento. Y en contraste con la regresión de Cox dependiente de tiempo, la aproximación dinámica puede servir para predecir eventos futuros sobre cualquier horizonte temporal compatible con los datos (66).

Se han propuesto diferentes opciones de modelos para predicciones dinámicas. Un modelo multiestado permite predecir el flujo de eventos posteriores, incluyendo estados

intermedios. También permite estimar la probabilidad acumulada de un estado final, utilizando información dependiente de tiempo. Una segunda posibilidad sería utilizar un modelo de Cox en momentos específicos durante el seguimiento (“landmarking”). Para ello se consideran diferentes modelos de Cox relacionados, cada uno de los cuales es actualizado en momentos bien definidos con respecto a los sujetos que permanecen en observación y a la información de los predictores, incluyendo eventos intermedios que hayan ocurrido. Una aproximación adicional consiste en un modelo conjunto con datos longitudinales dependientes de tiempo y con datos de tiempo hasta el evento (53,66).

De manera similar, se han propuesto también modelos conjuntos como estrategia para la predicción de pronóstico con desenlaces binarios y variables independientes con datos longitudinales (77). Una alternativa adicional reportada en la literatura para desenlaces binarios, con alguna similitud a la estrategia del “landmarking”, es la construcción de modelos logísticos diferentes relacionados, para ser usados en momentos específicos en el tiempo, que permitirían actualizar la información de los predictores basales, incluir eventos intermedios que hayan ocurrido durante el último intervalo observado y considerar solo los sujetos que permanecen en observación (78–81).



## 6. MÉTODOS Y RESULTADOS

Para cumplir con los objetivos propuestos nuestro trabajo de investigación fue dividido en cuatro etapas: 1. evaluación de modelos relacionados previos, 2. identificación de predictores potenciales, 3. desarrollo y validación interna de los modelos y finalmente, 4. validación externa de los mismos. La evaluación de modelos análogos requirió una búsqueda exhaustiva en la literatura médica; la identificación de variables candidatas estuvo basada también en la revisión sistemática de la literatura y la experiencia clínica; el desarrollo y validación interna de los modelos de predicción usó registros clínicos en forma retrospectiva y la validación externa se llevó a cabo de manera bidireccional y multicéntrica.

### 6.1 PRIMERA ETAPA: MODELOS PREDICTIVOS DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

La primera etapa consistió en buscar y analizar los modelos existentes propuestos como predictores de cualquier tipo de infección en pacientes con LES, con especial énfasis en infecciones bacterianas. La identificación y análisis crítico de los modelos existentes predictivos de infección en pacientes con LES se llevó a cabo mediante una revisión sistemática de la literatura de modelos de predicción clínica, de acuerdo con las últimas guías propuestas para llevar a cabo la revisión, para extraer los datos, para evaluar el riesgo de sesgos y la aplicabilidad, y para hacer el reporte de la revisión sistemática.

6.1.1 Introducción. Dentro de las complicaciones asociadas al lupus eritematoso sistémico (LES) sobresalen las infecciones como un fenómeno frecuente, complejo y con graves consecuencias (4,5). Las infecciones pueden presentarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y en cualquier contexto de atención clínica, ocasionando una gran morbilidad y convirtiéndose en una causa frecuente de mortalidad (3,6,7).

Se estima que la mitad de los pacientes con LES presentarán una infección grave durante el curso de su enfermedad. Las infecciones se encuentran dentro de las primeras causas de consulta, de hospitalización, de estancia prolongada, de ingreso a cuidados intensivos y de mortalidad en estos pacientes (5,10). A pesar del reconocimiento de este grave problema las estrategias de intervención siguen siendo muy limitadas (23).

En los pacientes con LES se ha reportado una amplia variedad de microorganismos y de cuadros clínicos infecciosos. La frecuencia, los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y las consecuencias de cada clase de infección pueden ser muy diferentes. Las infecciones bacterianas son habitualmente las de mayor frecuencia y mayor impacto clínico (6,7,9–13,22,24).

Desafortunadamente, la gran mayoría de los estudios acerca de infecciones en LES, desde la simple descripción del fenómeno clínico y microbiológico hasta la proyección de modelos predictivos de infección, combinan diferentes escenarios clínicos, diversas clases de microorganismos, así como cuadros de variada gravedad (14–22). Sin embargo, para afrontar este problema de una manera personalizada, sería ideal contar con modelos pronósticos confiables que permitan la estimación del riesgo que tiene un individuo de presentar procesos infecciosos específicos, de manera que sea posible también evaluar e implementar intervenciones preventivas dirigidas.

Un modelo pronóstico es una combinación de varios predictores, a partir de los cuales es posible calcular el riesgo de un desenlace específico para un paciente en particular. Los modelos pronósticos también son conocidos como índice o regla pronóstica o de predicción, modelo de predicción clínica o de riesgo, y modelo predictivo. Para un individuo con un estado de salud dado, un modelo pronóstico convierte la combinación de variables predictoras en un estimado del riesgo de presentar un desenlace de interés, dentro de un periodo de tiempo específico (52).

Las revisiones sistemáticas de la literatura tienen un papel muy importante para informar al clínico acerca de la cantidad y calidad de la evidencia disponible, para sustentar decisiones clínicas y para el desarrollo de guías de práctica. Se considera que ellas proporcionan la evidencia más exhaustiva acerca de los efectos de una intervención o el uso de una prueba diagnóstica. Las revisiones sistemáticas de modelos predictivos son un área relativamente nueva y en desarrollo; a pesar lo cual, son cada vez más utilizadas para identificar, analizar y resumir en forma cuantitativa la evidencia existente sobre el rendimiento de modelos de predicción (82).

El objetivo durante esta etapa fue identificar todos los modelos predictivos de pronóstico/riesgo de infección en pacientes con LES existentes en la literatura médica, con especial énfasis en infecciones bacterianas, para realizar un análisis crítico de sus fortalezas y debilidades metodológicas y de su probable aplicación clínica. Esta revisión sistemática tuvo en cuenta las recomendaciones de las guías CHARMS -Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies- (83) para llevar a cabo la revisión sistemática, de la herramienta PROBAST -A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies- (82,84,85) para evaluar el riesgo de sesgos y la aplicabilidad de cada modelo, y de las guías PRISMA -Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses- (86) para el reporte de los resultados de la revisión sistemática.

6.1.2 Métodos. Protocolo y registro: el protocolo completo fue registrado en PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> (International prospective register of systematic reviews) con el título “Predictive models of infection in patients with systemic lupus erythematosus. Systematic review of the literatura” mediante el número de identificación CRD42020171638 (87). El protocolo no tuvo ninguna enmienda.

Criterios de elegibilidad: se incluyeron estudios de desarrollo, validación o actualización de modelos predictivos de pronóstico realizados en pacientes con LES en cualquier contexto clínico, en los cuales el desenlace a predecir sea la aparición de un proceso infeccioso. Se incluyó todo tipo de desenlace infeccioso reportado, pero, se hizo énfasis en la información relacionada específicamente con predicción de infecciones bacterianas nosocomiales dada su alta frecuencia, gravedad e interés específico definido para nuestro trabajo.

Se incluyeron modelos sin importar su probable momento de uso y lapso temporal de predicción. Se excluyeron aquellos estudios de exclusivo interés diagnóstico. Fueron considerados ensayos clínicos, estudios observacionales y registros clínicos. No hubo restricciones por idioma, fecha o estado de la publicación. La Tabla 1 muestra los ítems que enmarcaron el objetivo de la revisión, la estrategia de búsqueda y los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios primarios de acuerdo con las recomendaciones CHARMS (83).

Tabla 1. Ítems que enmarcan el objetivo de la revisión, la estrategia de búsqueda y los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios primarios.

Ítem	Decisión
1. Modelos de predicción de pronóstico o de diagnóstico	Modelos de predicción de pronóstico
2. Alcance previsto de la revisión	Identificar y evaluar todos los modelos pronósticos de infección en lupus para mejorar la investigación en ese tópico
3. Tipo de estudios de modelos de predicción	Estudios de desarrollo, de validación externa o de actualización
4. Población blanco	Pacientes con lupus eritematoso sistémico en cualquier contexto clínico
5. Desenlace de interés a ser predicho	Cualquier tipo de proceso infeccioso
6. Lapso temporal de la predicción	Cualquier espacio de tiempo futuro
7. Momento previsto para el uso del modelo	Cualquier momento previsto para el uso del modelo

Fuente: elaboración propia, con base en Moons *et al.* (83)

Fuentes de información: se efectuó una búsqueda estructurada en las bases de datos PubMed, Embase y Lilacs, actualizada hasta el 31 de diciembre de 2019. Se hizo también una búsqueda de resúmenes publicados durante los últimos cinco años en las bases de datos de las reuniones anuales del Congreso Americano de Reumatología (ACR) y de la

Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR). Se realizó una búsqueda manual dentro de las referencias de los estudios obtenidos, así como búsqueda libre en Google Scholar para identificar otras publicaciones relevantes. Finalmente, se intentó contactar a los autores principales de los estudios seleccionados para solicitar información sobre posibles trabajos no publicados o para ampliar la información de los resúmenes incluidos.

Búsqueda: en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos se usaron los siguientes términos: lupus, systemic lupus erythematosus, infection, prediction, predictive, prognosis, clinical model, prediction rule, risk factor. Se tuvieron en cuenta las recomendaciones y los filtros de búsqueda de mayor sensibilidad propuestos para llevar a cabo revisiones sistemáticas de estudios de predicción clínica (88–91). En el Anexo A se presenta la estrategia de búsqueda que fue usada en la base de datos PubMed.

Selección de estudios: la evaluación de la elegibilidad de los estudios fue realizada por dos revisores independientes por medio de la lectura de los títulos y resúmenes obtenidos en la búsqueda inicial y después de excluir los estudios repetidos. Los desacuerdos entre los dos revisores fueron resueltos por consenso entre ellos o de ser necesario con la participación de un tercer revisor.

Proceso de extracción de la información: fue creado un formulario de extracción de la información basado en la lista de chequeo CHARMS (83) (Anexo B). Uno de los revisores extrajo la información y el segundo revisor evaluó la información extraída de cada uno de los estudios incluidos, proceso que se alternó periódicamente. Los desacuerdos entre los dos revisores fueron resueltos por consenso entre ellos o de ser necesario con la participación del tercer revisor.

Ítems extraídos: el formulario de extracción de la información contenía, además de los ítems de la lista de chequeo CHARMS, información respecto al primer autor, fecha, idioma y estado de la publicación.

Riesgo de sesgos dentro de los estudios individuales: para cada uno de los modelos de predicción clínica se utilizó la herramienta PROBAST (82,84,85) (Anexo C) para evaluar el riesgo de sesgos y la aplicabilidad del modelo. Dicha evaluación se llevó a cabo para cada uno de los modelos reportados dentro de una misma publicación. Adicionalmente, se usó la lista de chequeo de la guía para evaluar la calidad del reporte de modelos predictivos multivariantes TRIPOD (57) (Anexo D).

Medidas de resumen: esperábamos identificar modelos muy heterogéneos por lo cual se supuso que no sería posible resumir sus rendimientos pronósticos aparentes en medidas únicas. Sin embargo, se estableció que en caso de encontrar modelos que cuenten con validación externa y que sean suficientemente homogéneos respecto al contexto clínico, las características de los pacientes, el desenlace y el espacio de tiempo para la

predicción, se obtendrían medidas de resumen de su capacidad de discriminación evaluada mediante el estadístico C.

Métodos de análisis planeados para cada estudio: se estableció que para los estudios que propusieran el desarrollo de un modelo se analizarían los predictores candidatos y los seleccionados, el peso de cada predictor o su coeficiente de regresión con sus intervalos de confianza, el intercepto, el riesgo basal, así como el rendimiento aparente del mismo. Para estudios de validación externa o actualización de algún modelo se tomaría información del rendimiento predictivo del modelo, tomando en cuenta si se hizo alguna validación geográfica o temporal. Se harían análisis separados teniendo en cuenta diferentes escenarios clínicos (ambulatorio, urgencias, hospitalización general, unidad de cuidados intensivos), diferentes clases de infecciones (virus, bacterias, micobacterias, hongos, parásitos, desenlaces combinados), diferente gravedad del desenlace, diferente horizonte temporal de la predicción y diferentes grupos de riesgo (nefritis lúpica, lupus neuropsiquiátrico, terapia biológica, entre otros).

Riesgo de sesgos a través de los estudios: se intentó establecer un posible sesgo de publicación y de reporte selectivo de resultados, comparando la información presentada en formato de resumen con aquella finalmente presentada en texto completo, en caso de que ambas estuvieran disponibles.

Análisis adicionales: se tomó información del número de citas de cada estudio incluido, utilizando el motor de búsqueda Google Scholar, para intentar evaluar el probable impacto clínico de los modelos publicados. También se analizó la fuente de financiación de los diferentes estudios para identificar los actores interesados en este problema clínico.

Financiación: el autor principal de la presente revisión sistemática recibió una beca por medio de una Comisión de Estudios otorgada por la Universidad de Antioquia para adelantar estudios de doctorado. Ninguno de los autores recibió algún presupuesto adicional para llevar a cabo esta investigación.

6.1.3 Resultados. Durante la ejecución de la primera etapa, mediante la cual esperábamos identificar y evaluar los modelos predictivos previos que pudieran estar relacionados con nuestra pregunta de investigación, se obtuvieron los siguientes resultados:

Selección de estudios: el flujograma de la Figura 1 muestra los estudios tamizados, evaluados para elegibilidad y finalmente incluidos en la revisión sistemática. De 1385 registros tamizados hubo nueve que se consideraron elegibles, de los cuales cinco fueron excluidos. Las razones de exclusión fueron: resumen y texto completo reportando el

mismo modelo (3) (20,21,65), estudio de factores pronósticos sin construcción de un modelo (1) (33), y modelo predictivo de diagnóstico (no de pronóstico) (1) (92).

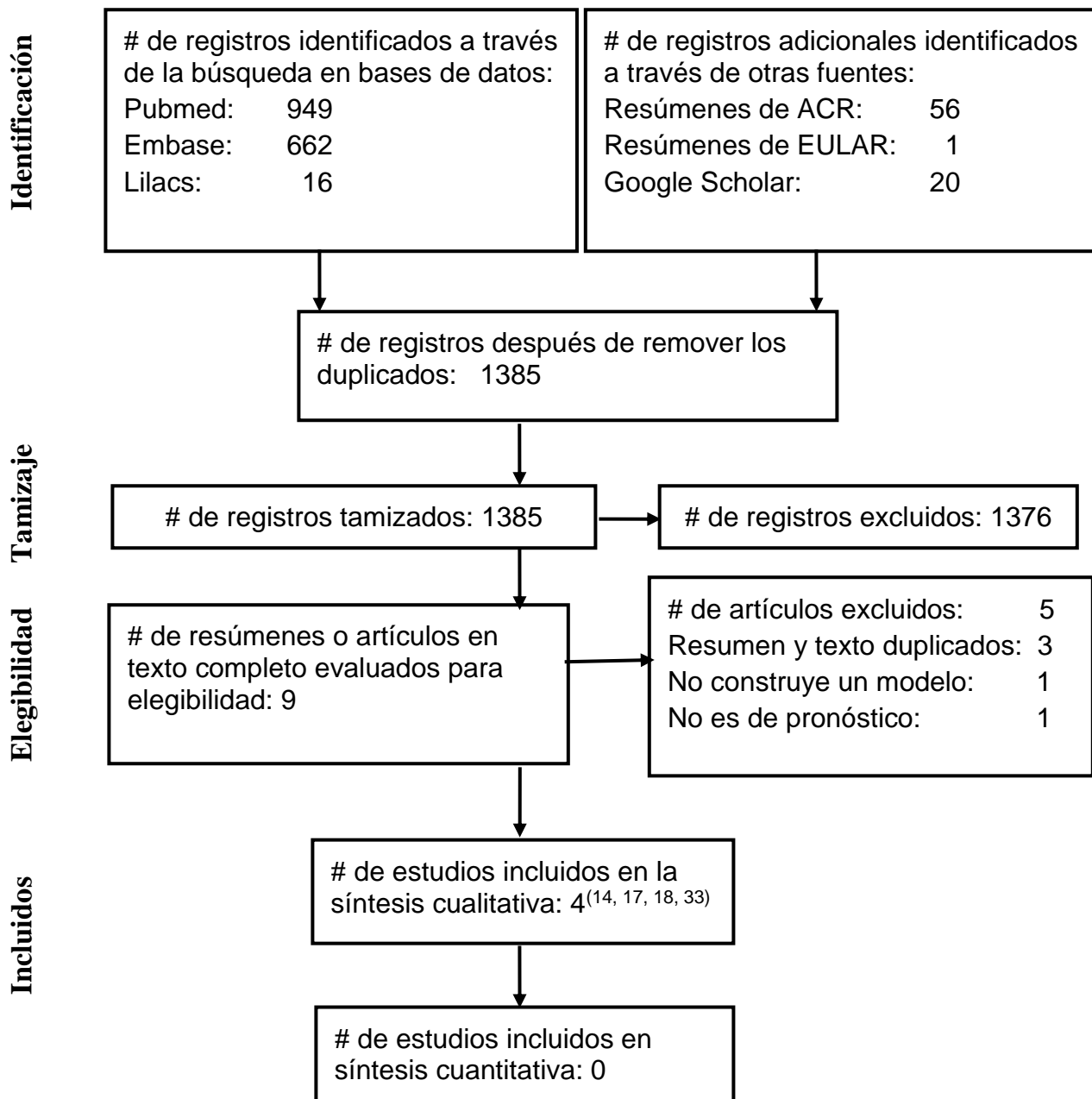
Características de los estudios incluidos: tres de los cuatro modelos incluidos fueron desarrollados sobre cohortes retrospectivas (14,16,32) y el propuesto por Torres-Ruiz *et al.* (15) fue desarrollado en una cohorte prospectiva. Solo el estudio de Tejera-Segura *et al.* (16) tuvo validación externa. Tres de los cuatro modelos fueron diseñados en contextos ambulatorios, para predecir infecciones graves con horizontes temporales a mediano o largo plazo (14–16). Por el contrario, el modelo de Castaño-González *et al.* (32) fue desarrollado para la predicción de infecciones exclusivamente bacterianas, en un contexto nosocomial a corto plazo (días 3 a 15 de estancia hospitalaria). Las características generales de los cuatro modelos se presentan en la Tabla 2.

Riesgo de sesgos dentro de los estudios. La Tabla 3 resume la evaluación del riesgo de sesgos y la aplicabilidad de cada uno de los modelos, según la herramienta PROBAST. En general, los dominios relacionados con los participantes y los predictores fueron calificados con riesgo bajo de sesgos en los cuatro trabajos. Por otro lado, los dominios relacionados con los desenlaces y con los análisis de cada uno de los modelos fueron considerados con alto riesgo de sesgos.

Resultados de los estudios individuales. Los métodos y los resultados reportados de los cuatro modelos se presentan en la Tabla 4. En síntesis, Yuhara *et al.* (14) reportaron el desarrollo en Japón de un modelo predictivo de infección grave durante los siguientes 6 meses en una cohorte retrospectiva de pacientes con lupus activo que fueron hospitalizados e iniciaron corticoesteroides. Mediante un modelo de regresión logística exploraron 22 predictores candidatos en 121 participantes de los cuales 17 tuvieron el desenlace de interés. Dentro de los desenlaces hubo infecciones por bacterias, micobacterias y hongos. Las variables incluidas en el modelo final fueron albúmina, creatinina y tres variables de diseño indicadoras de la dosis diaria y el uso de bolos de esteroide. Se reporta una discriminación por medio del estadístico C de 0.846. No se menciona ninguna medida de calibración.

Castaño-González *et al.* (32) publicaron el desarrollo preliminar de un modelo de predicción de infección bacteriana nosocomial en pacientes con lupus hospitalizados por una causa diferente a infección. Los detalles del trabajo completo fueron actualizados por Restrepo-Escobar, *et al.* (45). En una cohorte retrospectiva de pacientes que habían sido hospitalizados en 2 centros hospitalarios de tercer nivel en Medellín, Colombia, exploraron 30 predictores candidatos en 765 episodios hospitalarios dentro de los cuales hubo 98 desenlaces de infección bacteriana nosocomial dentro de los días 3 y 15 de estancia. Algunas variables como anti-DNA o albúmina, que habían sido incluidas en el modelo de Yuhara *et al.*, tuvieron un alto porcentaje de datos ausentes y quedaron por fuera de los análisis con casos completos.

Figura 1. Flujograma de la selección de estudios durante la primera etapa.



Fuente: elaboración propia, con base en Moher *et al.* (93)

Tabla 2. Características de los estudios incluidos.

Tejera-Segura <i>et al.</i> (16)	Torres-Ruiz <i>et al.</i> (15)	Castaño-González <i>et al.</i> (32)	Yuhara <i>et al.</i> (14)	Autor
2019	2019	2018	1996	Año
Inglaterra	México	Colombia	Japón	País
Casos y controles	Cohorte prospectiva	Cohorte retrospectiva	Cohorte retrospectiva	Diseño
Ambulatorios en un centro de cuidado terciario	Ambulatorios en un centro de cuidado terciario	Hospitalizados en un centro terciario	Ambulatorios después de haber sido	Contexto
209	55	579	121	Participantes
98	19	72	17	Eventos
Infección que llevara a hospitalización o muerte	Infección: clínica sugestiva de infección con respuesta a	Infección bacteriana que requiriera antibióticos	Infección grave con necesidad de antibióticos sistémicos	Desenlace
Décadas	12 meses	2 semanas (Días 3 a 15 de estancia)	6 meses	Horizonte temporal
¿?	Sí	Sí	Sí	Desarrollo
Sí	No	No	No	Validación externa

Fuente: elaboración propia



Tabla 3. Resultados de la evaluación del riesgo de sesgos y aplicabilidad PROBAST.

Estudio	Riesgo de sesgos				Aplicabilidad			General	
	Participantes	Predictores	Desenlace	Análisis	Participantes	Predictores	Desenlace	Riesgo de sesgo	Aplicabilidad
Yuhara <i>et al.</i> (14)	+	+	-	-	+	+	-	-	-
Castaña-González <i>et al.</i> (32)	+	+	-	-	+	+	+	-	+
Torres-Ruiz <i>et al.</i> (15)	+	+	-	-	+	+	+	-	?
Tejera-Segura <i>et al.</i> (16)	+	+	?	-	+	+	?	-	?

\* + indica bajo riesgo de sesgos / baja preocupación con respecto a la aplicabilidad; - indica un alto riesgo de sesgos / alta preocupación con respecto a la aplicabilidad; y ? indica riesgo de sesgo poco claro / preocupación poco clara con respecto a la aplicabilidad.

Fuente: elaboración propia

El modelo final incluyó las siguientes variables medidas al momento del ingreso: edad, 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 0.74. La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow sugirió una adecuada calibración ( $p=0.535$ ).

Gómez-Martín *et al.*(65) en formato de resumen y posteriormente Torres-Ruíz *et al.*(15) en texto completo reportaron el desarrollo de un modelo de predicción de infección durante un año de seguimiento en una cohorte prospectiva de pacientes con lupus de menos de 5 años de evolución. Exploraron, mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox y luego por medio de regresión logística, al menos 67 predictores candidatos en la cohorte de 55 participantes en los cuales se presentaron 19 eventos compatibles con infección para la construcción de múltiples posibles modelos. Los predictores fueron medidos al inicio, luego a 1, 3 y 6 meses, así como al momento de la infección. Para el desarrollo del modelo se consideraron las medidas basales.

Para la validación interna se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado en la misma cohorte de desarrollo. En este último caso se consideraron los valores de los predictores tomados entre 1 a 3 meses antes de la infección y en los controles con tiempo equivalente de seguimiento. La preselección inicial estuvo basada en análisis univariados utilizando métodos de regresión logística. Se diseñó un puntaje compuesto por las variables: uso de ciclofosfamida, número absoluto de células B, linfocitos totales Th17 y expresión de TLR2 en monocitos. El puntaje fue construido de acuerdo con el valor absoluto de los riesgos relativos (RR) de dichas variables en vez de los coeficientes de regresión. No se mencionan medidas de calibración. La discriminación reportada para el modelo desarrollado fue de 0.97 (0.91–1.038), mientras que para la validación interna la discriminación se estimó en 0.76 (0.55–0.96).

Tejera-Segura *et al.* reportaron en formato de resumen (20,21) y posteriormente en texto completo (16) la validación externa de una regla de predicción de infección grave para pacientes con LES. El puntaje propuesto fue construido tomando los hazard ratios (HR) mayores de 1 para el desarrollo de infección que se observaron en una cohorte prospectiva española (RELESSER) (33). No encontramos datos respecto al desarrollo o la validación interna de dicho puntaje. Las variables incluidas fueron edad, sexo, etnia latinoamericana, índice de Katz, hospitalizaciones previas por lupus, infecciones graves previas, uso de prednisolona mayor de 10 mg al día.

La validación externa fue realizada por medio de un diseño de casos y controles anidado en una cohorte británica retrospectiva que incluye pacientes por casi 40 años desde 1979. No es claro el horizonte temporal de la predicción. La capacidad predictiva de dicho puntaje fue explorada en al menos 3 momentos: al momento del diagnóstico de LES, justo antes de la infección y también el cambio entre el puntaje al diagnóstico y el puntaje justo antes de la infección. Estos dos últimos tendrían más un interés de diagnóstico que realmente pronóstico. Para validar el puntaje propuesto se compararon las medianas

entre el grupo de 98 infectados frente a un grupo de 111 controles nunca infectados dentro de la cohorte de 699 pacientes de una consulta ambulatoria de un hospital universitario en Londres. Aparte de dicha calibración gruesa no se muestran gráficas de calibración o comparaciones más detalladas por subgrupos de riesgo. Adicionalmente los puntos de corte para cuantificar las medidas de clasificación no fueron definidos a priori.

Síntesis de los resultados. Ante la heterogeneidad de los modelos predictivos encontrados no fue posible agrupar la información para realizar un metaanálisis.

Riesgo de sesgos a través de los estudios. Contamos con muy pocos trabajos para explorar la posibilidad de sesgo de publicación. Ante la abundancia de publicaciones sobre factores de riesgo o factores predictivos individuales de infección, planteamos la hipótesis que no existe sesgo de publicación sino un escaso avance del desarrollo de modelos predictivos en este campo específico de las infecciones en pacientes con LES.

Respecto a la posibilidad de sesgo de reporte selectivo de resultados no encontramos diferencias llamativas en lo reportado en formato de resumen y posteriormente en texto completo de los dos modelos para los que contamos con dicha información. Lo informado respecto a los participantes, contexto, metodología y resultados es similar en sendos casos.

Análisis adicionales. Encontramos en general un escaso número de citas para las publicaciones de estos modelos. A pesar de que el trabajo de Yuhara *et al.* (14) apareció en 1996 solo cuenta con 38 citas a la fecha. Los trabajos restantes que son más recientes han sido rara vez citados: Torres-Ruiz *et al.* 2 veces, Tejera-Segura *et al.* 1 vez y ninguna para Castaño-González *et al.*

Respecto a la financiación de estos trabajos predominan entidades gubernamentales, universidades y asociaciones científicas. En ningún caso se observa participación de la industria farmacéutica.

Los resultados de esta primera fase se presentaron a la comunidad científica en un artículo original publicado en la revista de circulación internacional *Lupus* (94). Ver Anexo E.

6.1.4 Discusión. Resumen de la evidencia: Por medio de una revisión sistemática de la literatura con términos de búsqueda altamente sensibles, identificamos solamente cuatro modelos que intentan pronosticar alguna clase de infección en pacientes con LES en cualquier contexto clínico. Los pocos estudios existentes fueron analizados en forma crítica encontrando en general deficiencias metodológicas, alto riesgo de sesgos y omisión de información importante en los reportes.

En la mayoría de los modelos se encuentra un número muy bajo de eventos en total y de eventos por predictor candidato, una selección inicial basada en análisis univariados y la falta de contracción de los coeficientes estimados, todo lo cual sugiere una alta probabilidad de sobreajuste y optimismo de los modelos propuestos (53,95,96), problemas que no fueron considerados en ninguno de los reportes. En ninguno de los trabajos se menciona tampoco el cálculo formal de un tamaño de muestra (53,57).

Otra situación frecuente en los modelos analizados es el uso de desenlaces a predecir muy heterogéneos, con inclusión de infecciones por virus, bacterias, micobacterias y hongos, así como horizontes temporales de la predicción muy largos o mal definidos para el fenómeno complejo de la infección que está determinado por variables altamente fluctuantes en el tiempo. Excepto por el trabajo de Castaño-González *et al.* (32), pensamos que la falta de un desenlace más específico y de un horizonte temporal razonable limita la probable aplicación de intervenciones clínicas basadas en tales modelos predictivos. El desenlace en un modelo predictivo debería estar guiado por el contexto clínico, sin embargo, debe establecerse con la misma rigurosidad de una investigación etiológica o de un ensayo clínico, ya que las decisiones futuras estarán basadas en las predicciones de dicho modelo (53).

En algunos modelos encontramos deficiencias metodológicas adicionales tales como el uso de diseños no recomendados para desarrollar o validar modelos predictivos, como por ejemplo, estudios de casos y controles; la dicotomización de variables continuas con la consecuente pérdida de información predictiva; el análisis con casos completos en vez de la utilización de técnicas de imputación múltiple más eficientes y con menor riesgo de sesgos; el uso de técnicas de selección de variables paso a paso que conduce a una selección inestable de predictores, una estimación sesgada de coeficientes y una inadecuada especificación de su variabilidad; la construcción inadecuada de puntajes de riesgo agrupando medidas relativas como OR o HR en vez de los coeficientes de regresión (97), o la falta de reporte de medidas de desempeño básicas como la calibración (53,96).

Finalmente, el escaso número de modelos predictivos y su bajo número de citas reflejan posiblemente el menor interés y desarrollo en el área de la predicción frente a la investigación, por ejemplo, de intervenciones terapéuticas o de diagnóstico.

Limitaciones. Los estudios identificados fueron calificados con alto riesgo de sesgos especialmente en los dominios relativos a los desenlaces y a los análisis efectuados. Además de las deficiencias metodológicas en el desarrollo de estos modelos, los reportes omitieron elementos claves necesarios para una mejor interpretación de los resultados y análisis de los sesgos y la aplicabilidad. En especial, ninguno de los estudios consideró la necesidad de corregir la amenaza del optimismo y sobreajuste de los modelos desarrollados. El bajo número de trabajos y su evidente heterogeneidad impidieron llevar a cabo un análisis agrupado de la información. No hallamos datos que sugirieran sesgo de publicación.

Una actualización de la búsqueda realizada en junio de 2023 permitió identificar varios trabajos recientes acerca de modelos predictivos e infección en pacientes con LES. La mayoría de los reportes están relacionados con el problema clínico de diferenciar entre exacerbación de la actividad lúpica y un proceso infeccioso (98), con el diagnóstico de infecciones bacterianas (99), o con la predicción de desenlaces adversos en pacientes lúpicos ya infectados (100). Se encontró solamente un estudio que propone un nuevo modelo predictivo de pronóstico del riesgo de infección en estos pacientes (101).

Este nuevo modelo (101) fue desarrollado en una cohorte retrospectiva de 98 niños (mediana de la edad 11 años, RIQ 3-18), entre los cuales se presentaron 63 episodios infecciosos (61.2%) dentro de los siguientes 6 meses después del inicio del LES. El desenlace incluyó tanto bacterias como hongos y virus (*Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans* y virus de Epstein-Barr). El 60% de estos pacientes recibió profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y algunos de ellos recibieron profilaxis con isoniazida. La selección de variables se basó en técnicas paso a paso usando criterios de significación estadística. Las variables continuas fueron dicotomizadas.

Los autores reportan un modelo capaz de predecir la probabilidad de infectarse dentro de los siguientes 6 meses después del inicio de LES para pacientes menores de 18 años. Proponen un puntaje de riesgo con tres variables: SLEDAI mayor de 10, linfocitos menores de 800 por  $\mu\text{l}$  y presencia de nefritis lúpica. La única medida de desempeño reportada por los autores fue la capacidad de discriminación evaluada por medio del área bajo la curva ROC de 0.89 (IC95% 0.81-0.97). No se menciona nada sobre la calibración ni evaluación de la validez interna del modelo.

Este nuevo modelo presentado evidencia las mismas limitaciones mencionadas durante la revisión sistemática tales como pobre calidad en los diseños y los análisis, bajo número de participantes y de desenlaces con relación al número de predictores considerados, técnicas de selección no recomendadas, alto riesgo de sesgos y en especial de sobreajuste, deficiencia en los reportes y ausencia de medidas básicas de desempeño.

## 6.2 SEGUNDA ETAPA: FACTORES PRONÓSTICO DE INFECCIÓN BACTERIANA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

La segunda etapa de la investigación consistió en identificar los posibles predictores candidatos que podrían servir para la construcción de modelos de predicción clínica del riesgo de infección bacteriana adquirida en el hospital en pacientes con LES, que tengan en cuenta tanto información basal como información de eventos intrahospitalarios.

La identificación de las variables candidatas potencialmente útiles para la construcción de nuestros modelos estuvo basada tanto en la experiencia clínica y las investigaciones previas de los autores, así como en una revisión sistemática de la literatura, la cual tuvo el siguiente protocolo.

6.2.1 Introducción. Durante las últimas décadas ha habido un notable descenso en la mortalidad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), desde un 50% en los años cincuenta hasta una supervivencia a 15 años del 90% en la época actual. No obstante, muchos pacientes siguen presentando daño acumulado, complicaciones de la enfermedad y de los tratamientos, mala calidad de vida y mortalidad prematura (30). Dentro de las complicaciones de los pacientes con LES sobresalen las infecciones (4,5), las cuales pueden presentarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad y en cualquier contexto de atención clínica, ocasionando gran morbilidad y convirtiéndose en una causa frecuente de mortalidad (3,6,7). Las infecciones se encuentran dentro de las primeras causas de consulta, de hospitalización, de estancia prolongada, de ingreso a cuidados intensivos y de mortalidad en estos pacientes (5,10). A pesar del reconocimiento de este grave problema, las estrategias de intervención siguen siendo muy limitadas (23).

En la mayoría de los estudios publicados de pacientes con LES, tanto en contextos ambulatorios como hospitalarios, las infecciones bacterianas son las de mayor frecuencia y mayor impacto clínico (6–13,22,23). Desafortunadamente, el abordaje realizado hasta la fecha suele mezclar cuadros infecciosos y contextos clínicos muy heterogéneos (14–22,24). Para abordar el problema de las infecciones en este tipo de pacientes, sería ideal contar con pronósticos confiables del riesgo que tiene un individuo de presentar procesos infecciosos específicos en contextos clínicos bien definidos, para que sea posible evaluar e implementar intervenciones preventivas dirigidas.

Predecir el riesgo individual es muy deficiente cuando se encuentra basada en un solo factor. Para mejorar la evaluación e implementación de intervenciones en los pacientes, dirigidas por su riesgo individual, se pueden usar varios factores pronósticos combinados en un modelo predictivo (102). Un modelo predictivo de pronóstico combina varios factores predictores a partir de los cuales se estima el riesgo de un desenlace definido para un individuo en particular. Para una persona con un estado de salud determinado, un modelo de predicción de pronóstico transforma la combinación de variables de predicción en un estimado del riesgo de presentar un desenlace de interés dentro de un tiempo específico (52).

Para la construcción de un modelo de predicción de pronóstico que funcione apropiadamente se debe contar con predictores fuertes, lo cual está determinado por la fuerza de asociación con el desenlace y la distribución del predictor en la población. En general, los modelos predictivos tienden a incluir predictores que estén fácilmente disponibles, de bajo costo y que puedan ser medidos con una razonable precisión (53). Los predictores ya reportados en estudios previos como factores pronósticos pueden ser considerados como buenos candidatos para construir un modelo predictivo (103). Desafortunadamente, aunque cada año se publican cientos de estudios sobre factores pronósticos, con frecuencia son de calidad variable y muestran resultados inconsistentes. Se requieren revisiones sistemáticas y metaanálisis de buena calidad que permitan resumir la evidencia sobre el valor pronóstico de factores de riesgo particulares (55).

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de factores pronóstico de infección bacteriana en pacientes con LES. La motivación principal fue identificar posibles predictores candidatos reportados hasta ahora en la literatura que pudieran servir para la construcción de modelos de predicción clínica de pronóstico. Esta revisión tuvo en cuenta las recomendaciones de las guías propuestas más recientes -A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies- (55) para llevar a cabo la revisión sistemática, de la herramienta QUIPS -Quality in Prognostic Factor Studies- (104) para evaluar el riesgo de sesgos dentro de cada estudio, y de las guías PRISMA -Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses- (86) para el reporte de la revisión sistemática. Para la síntesis de la evidencia se planeó utilizar la herramienta Review Manager -RevMan 5.3- (105).

6.2.2 Métodos. Protocolo y registro: el protocolo completo fue registrado en PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/> (International prospective register of systematic reviews) con el título “Prognostic factors for bacterial infection in patients with systemic lupus erythematosus. Systematic literature review and meta-analysis.” mediante el número de identificación CRD42020186704 (106).

Criterios de elegibilidad: se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura para identificar todos los posibles factores pronóstico de infección bacteriana en pacientes con LES. Se incluyeron estudios que evaluaran uno o más factores de pronóstico, realizados en enfermos con LES en cualquier contexto clínico, en los cuales el desenlace a predecir fuera la aparición de un proceso infeccioso bacteriano de cualquier clase.

Se incluyeron estudios sin importar su lapso temporal de predicción. Se excluyeron aquellos estudios de exclusivo interés diagnóstico. Fueron considerados estudios primarios como ensayos clínicos, estudios observacionales y registros clínicos. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, reportes de caso y revisiones narrativas o sistemáticas. No hubo restricciones por idioma, fecha o estado de la publicación. La Tabla 4 muestra los ítems que enmarcaron el objetivo de la revisión, la estrategia de búsqueda y los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios primarios de acuerdo con las recomendaciones CHARMS (83), modificada para realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios sobre factores de riesgo CHARMS-PF (55).

Tabla 4. Seis ítems (PICOTS) que definen la pregunta de investigación de la revisión sistemática de la literatura sobre factores pronósticos.

Ítem	Decisión
1. Población	Pacientes con lupus eritematoso sistémico de cualquier edad y sexo
2. Factor pronóstico índice	Cualquier factor pronóstico evaluado
3. Factores pronóstico comparadores	Ninguno obligatorio para la revisión sistemática. Ajuste al menos por actividad de la enfermedad y uso de glucocorticoides para posible metaanálisis
4. Desenlace	Infección bacteriana
5. Tiempo	Cualquier lapso temporal de predicción
6. Contexto	Cualquier contexto clínico

Fuente: elaboración propia, con base en Riley *et al.* (55)

Fuentes de información: se efectuó una búsqueda estructurada en las bases de datos Pubmed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y Lilacs, actualizada hasta el 31 de diciembre de 2019. Se hizo también una búsqueda de resúmenes publicados durante los últimos ocho años en las bases de datos de las reuniones anuales del Congreso Americano de Reumatología (ACR) y de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR). Se realizó una búsqueda manual dentro de las referencias de los estudios obtenidos, así como una búsqueda libre en Google Scholar para identificar otras publicaciones relevantes. Finalmente, se intentó contactar a los



autores principales de los estudios seleccionados para solicitar información sobre posibles trabajos no publicados o para ampliar la información de los resúmenes incluidos.

Búsqueda: dado que es más difícil identificar estudios sobre factores pronósticos que otros tipos de estudios (55) se tuvieron en cuenta las recomendaciones y los filtros de búsqueda de mayor sensibilidad propuestos para llevar a cabo revisiones sistemáticas de estudios de pronóstico (88–91). Para la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos se usaron los siguientes términos: lupus, systemic lupus erythematosus, infection, bacterial, predict, predictor, prediction, predictive, prognosis, prognostic, risk factor, factor. En el Anexo F se presenta la estrategia de búsqueda que fue usada en la base de datos Pubmed.

Selección de estudios: la evaluación de la elegibilidad de los estudios fue realizada por dos revisores independientes a través de la lectura de los títulos y resúmenes obtenidos en la búsqueda inicial y después de excluir los estudios repetidos. Los desacuerdos entre los dos revisores fueron resueltos por consenso entre ellos o de ser necesario con la participación de un tercer revisor.

Proceso de extracción de la información: se creó un formulario de extracción de la información basado en la lista de chequeo CHARMS-PF (55) (Anexo G). Esta información permitió evaluar las características generales de los estudios, el riesgo de sesgos y la potencial aplicabilidad de los resultados, así como llevar a cabo la síntesis cualitativa y cuantitativa de la información reportada. Uno de los revisores extrajo la información y el segundo revisor evaluó la información extraída de cada uno de los estudios incluidos, de manera alternada. Los desacuerdos entre los dos revisores fueron resueltos por consenso o, de ser necesario, con la participación de un tercer revisor. El formulario de extracción de la información contenía, además de los ítems de la lista de chequeo CHARMS-PF, información respecto al primer autor, fecha, idioma y estado de la publicación.

Riesgo de sesgos dentro de los estudios individuales: para cada uno de los estudios sobre factores pronósticos se utilizó la herramienta QUIPS (104) para evaluar el riesgo de sesgos a través de seis dominios: participantes, pérdidas, medición del factor pronóstico, medición del desenlace, ajuste por otros factores pronósticos, análisis estadístico y reporte (Anexo H). Dicha evaluación se llevó a cabo para cada uno de los factores pronósticos reportados dentro de una misma publicación.

Medidas de resumen: para cada factor pronóstico considerado se tomaron sus medidas reportadas de asociación con el desenlace tales como OR, RR o HR con sus respectivos errores estándar e intervalos de confianza, de acuerdo con el diseño metodológico de cada estudio. Para la revisión sistemática se consideraron factores de pronóstico con estimaciones tanto crudas como ajustadas por otros factores pronóstico. Para ser considerado dentro de los posibles metaanálisis, el factor pronóstico debía ser ajustado al menos por el nivel de actividad lúpica y por el uso de glucocorticoides.

Métodos de análisis planeados: se planeó realizar un metaanálisis para tratar de obtener estimaciones conjuntas más precisas del efecto pronóstico ajustado para cada factor considerado. Para llevar a cabo los metaanálisis de cada factor pronóstico sería necesario contar con al menos dos estudios, que hubieran sido desarrollados en contextos clínicos similares y en los cuales se presentaran medidas de asociación ajustadas al menos por la actividad inflamatoria del LES y el uso de glucocorticoides. Se consideró evaluar la heterogeneidad de los estudios incluidos en cada caso por medio del análisis de la varianza entre los diferentes estudios, discriminando por separado de acuerdo con las diferentes medidas de asociación que fueran encontradas OR, RR o HR. El metaanálisis planeado usaría como medida de asociación OR. En todos los casos se usarían modelos de efectos aleatorios.

Riesgo de sesgos a través de los estudios: para cada metaanálisis se intentaría establecer un posible sesgo de publicación mediante la inspección visual de un gráfico de embudo, el cual toma en cuenta el tamaño del efecto contra el inverso de la varianza o el tamaño muestral. Se buscaría posible asimetría en el gráfico de embudo que sugiriera la posibilidad de que estudios con resultados negativos no hubieran sido publicados; teniendo en cuenta, sin embargo, que existen causas de asimetría diferentes al sesgo de publicación.

Análisis adicionales: se planeó realizar análisis separados teniendo en cuenta diferentes riesgos de sesgos de los estudios incluidos, distintas medidas de asociación, escenarios clínicos alternos (ambulatorio, urgencias, hospitalización general, unidad de cuidados intensivos), diversas definiciones del desenlace, diferente horizonte temporal de la predicción y grupos de riesgo disímiles (nefritis lúpica, lupus neuropsiquiátrico, terapia biológica, entre otros).

Financiación: el autor principal de esta revisión sistemática recibió una beca por medio de una Comisión de Estudios otorgada por la Universidad de Antioquia para adelantar estudios de doctorado, además recibió el premio para el fomento de la investigación

llamado Premio H Ralph Schumacher versión 2020, otorgado por la Liga Panamericana de Sociedades de Reumatología -PANLAR-. Ninguno de los autores recibió algún presupuesto adicional para llevar a cabo esta investigación.

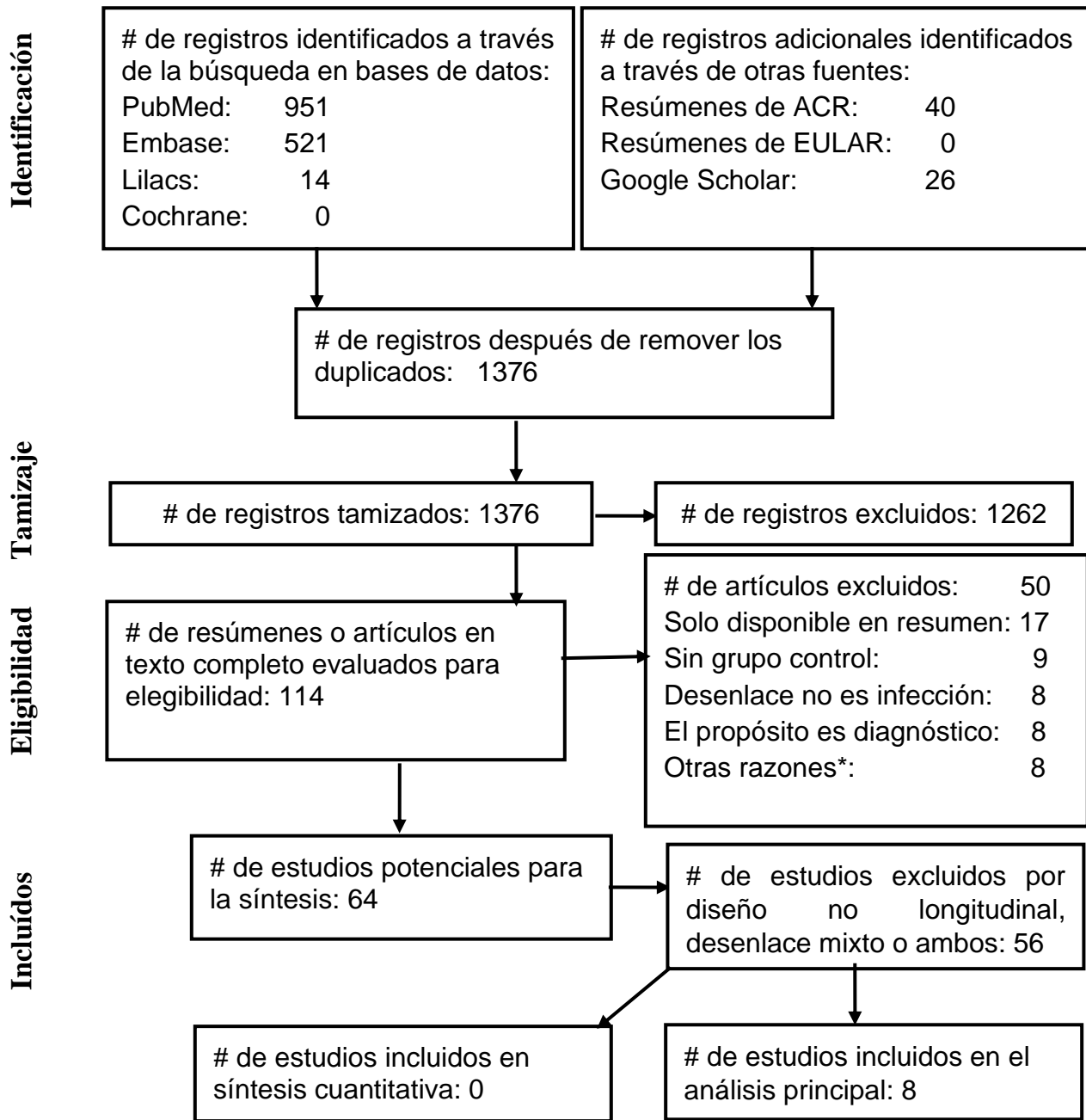
6.2.3 Resultados. Selección de los estudios: se identificaron 1552 títulos y se tamizaron finalmente 1376 trabajos potenciales después de excluir aquellos repetidos; luego, por medio de la lectura de títulos y resúmenes se consideraron elegibles 114. Por medio de la lectura del texto completo se seleccionaron 64 trabajos potenciales (11,13–15,17,19,22,31,33,38,45,107–159). El análisis principal se restringió a aquellos 8 trabajos que usaron como desenlace infecciones exclusivamente bacterianas. De manera complementaria se hizo un recuento global de todos los factores pronósticos investigados en alguno de los 64 estudios. Ver flujograma de la búsqueda y selección de estudios en la Figura 2.

Características de los estudios: dentro de los 64 trabajos revisados hubo 20 con diseño de cohorte, 23 de cohorte retrospectiva y 21 de casos y controles. Solamente 14 trabajos usaron como desenlace infecciones exclusivamente bacterianas. Los otros 50 definieron desenlaces mixtos que incluían infecciones por otras clases de microorganismos además de las bacterias. Se excluyeron 56 publicaciones debido a que el desenlace en estudio incluía cualquier tipo de infección o porque tuvieron un diseño no longitudinal. En la Tabla 5 se muestran las características de los estudios revisados.

Estudios incluidos en el análisis principal: solamente 8 trabajos utilizaron como desenlace infecciones exclusivamente bacterianas y fueron desarrollados en forma longitudinal (45,116,117,130,132,133,137,141). Entre los ocho trabajos se encontró una gran heterogeneidad en el contexto de atención (4 ambulatorios, 3 hospitalarios y 1 mixto), en la población incluida (adultos, niños, pacientes quirúrgicos, pacientes con lupus versus vasculitis), en el tipo de desenlace bacteriano (cualquier bacteria, Salmonella sp, neumococo, exclusivamente infección urinaria) y en el ajuste por actividad lúpica o uso de esteroides (solo reportado por 1).

La mayoría de estos trabajos parecen tener un carácter predominantemente exploratorio buscando posibles asociaciones entre múltiples factores de riesgo potenciales y números usualmente bajos de participantes y de desenlaces. En la mayoría no queda claro el momento de la medición de los factores en estudio con relación al desenlace, ni queda especificado si el enfoque es predominantemente diagnóstico o pronóstico.

Figura 2. Flujograma de la selección de estudios durante la segunda etapa.



\*Otras razones de exclusión (frecuencia): Comparación entre tratamientos (4), No muestra datos aislados para pacientes con lupus (2), Carta al editor (1), Compara incidencias entre enfermedades (1).

Fuente: elaboración propia, con base en Moher *et al.* (93)

Tabla 5. Características de los estudios revisados.

Año	Autor	Diseño	Contexto	n	Desenlace
1974	Staples P	Coh. retro	Hospital	33	Mixto
1977	Lee P	Cohorte	Ambulat	110	Mixto
1978	Ginzler E	Cohorte	Ambulat	223	Mixto
1985	Nived O	Cohorte	Ambulat	63	Mixto
1994	Pablos JL	Coh retro	Ambulat	109	Bacteriano
1996	Pryor BD	CyC	Ambulat	100	Mixto
1996	Yuhara T	Coh retro	Mixto	121	Mixto
1996	Shyam C	Coh retro	Ambulat	309	Mixto
1996	Paton NI	Coh retro	Ambulat	102	Mixto
1998	Li Z	CyC	Mixto	86	Mixto
1998	Aringer M	CyC	Mixto	9	Mixto
2001	Noel V	Coh retro	Mixto	87	Mixto
2001	Zonana A	Cohorte	Ambulat	200	Mixto
2002	Badsha H	Cuasiexp	Hospital	55	Mixto
2002	Gladman DD	CyC	Ambulat	93	Mixto
2004	Chen YS	CyC	Hospital	125	Bacteriano
2004	Hidalgo-Tenorio C	Cohorte	Ambulat	81	Bacteriano
2006	Pascual-Ramos V	CyC	Hospital	30	Bacteriano
2006	Bosch X	CyC	Ambulat	39	Mixto
2006	Ng WL	Coh retro	Ambulat	82	Mixto
2006	Huang JL	CyC	Hospital	29	Bacteriano
2007	Tsai YC	CyC	Hospital	44	Bacteriano
2007	Yang CD	CyC	Hospital	38	Mixto
2007	Mok MY	Cohorte	Ambulat	245	Mixto
2007	Jonsen A	Cohorte	Ambulat	143	Mixto
2007	Khalifa M	CyC	Mixto	75	Mixto
2007	Ramírez LA	Cohorte	Hospital	123	Mixto
2008	Sisó A	Coh retro	Ambulat	206	Mixto
2008	Jallouli M	Coh retro	Ambulat	146	Mixto
2009	Ruiz-Iratorza G	CyC	Ambulat	83	Mixto
2009	Jeong SJ	CyC	Mixto	110	Mixto
2009	Jayachandran N	CyC	Ambulat	223	Mixto
2009	Goldblatt F	Cohorte	Ambulat	104	Mixto
2011	Morton M	Cohorte	Ambulat	31	Bacteriano
2011	Tsai YC	Cohorte	Ambulat	125	Bacteriano
2013	Lertchaisatapor K	Cohorte	Mixto	89	Mixto
2013	Lee SW	Coh retro	Mixto	160	Bacteriano
2013	Merayo-Chalico J	CyC	Hospital	167	Mixto
2014	Mohamed DF	Cohorte	Ambulat	200	Mixto
2015	Feldman CH	Cohorte	Ambulat	33565	Mixto
2015	Puasripun S	CyC	Ambulat	51	Bacteriano

Año	Autor	Diseño	Entorno	Número de sujetos	Categoría
2016	Chen D	Coh retro	Mixto	3815	Mixto
2016	Larocca T	Coh retro	Ambulat	144	Mixto
2017	Hiraki LT	Cohorte	Mixto	3500	Mixto
2017	Lim CC	Coh retro	Ambulat	189	Mixto
2017	Banerjee S	Serie	Mixto	31	Mixto
2017	Rúa-Figueroa Í	Coh retro	Ambulat	3658	Mixto
2017	Chang YS	Coh retro	Poblacional	12102	Mixto
2017	Lin Q	CyC	Ambulat	100	Mixto
2018	González-E C.	Cohorte	Ambulat	282	Mixto
2018	Liu P	Coh retro	Ambulat	101	Mixto
2018	Zhan Z	CyC	Hospital	334	Mixto
2018	Quintanilla-G L	Coh retro	Hospital	191	Bacteriano
2018	Schurder J	Coh retro	Hospital	190	Bacteriano
2018	Jayachrandran NV	Coh retro	Ambulat	177	Mixto
2019	Pimentel-Quiroz V	Cohorte	Mixto	1243	Mixto
2019	Restrepo-Escobar M	Coh retro	UCI	55	Mixto
2019	Zhang CX	Coh retro	Ambulat	102	Mixto
2019	Torres-Ruíz J	Cohorte	Ambulat	55	Mixto
2019	Ju Yang J	CyC	Ambulat	120	Mixto
2020	Yavuz S	Cohorte	Ambulat	286	Mixto
2020	Rúa-Figueroa I	CyC	Mixto	83	Bacteriano
2020	Peng L	CyC	Hospital	112	Mixto
2020	Restrepo-Escobar M	Coh retro	Hospital	765	Bacteriano

\*Coh retro: cohorte retrospectiva; CyC: casos y controles; Cuasiexp: cuasiexperimental; Ambulat: ambulatorio; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Fuente: elaboración propia

En general, en la mayoría de los trabajos revisados no se encuentran usualmente consideraciones sobre otros elementos importantes tales como definición de un tamaño de muestra, número y manejo de datos faltantes, independencia entre los factores en estudio y la asignación del desenlace, formas de modelamiento de variables continuas o cumplimiento de supuestos durante los modelamientos, entre otros. Todos los reportes muestran un alto riesgo de sesgo en la mayoría de los dominios de la herramienta QUIPS diseñada para evaluar la calidad de los estudios sobre factores pronóstico (104).

Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad clínica observada, así como el alto riesgo de sesgos o la baja calidad de la mayoría de los reportes se consideró que no era posible llevar a cabo medidas de resumen por medio de síntesis cuantitativa.

Se optó entonces por realizar un recuento simple de todos aquellos factores que hubieran sido estudiados en al menos uno de los trabajos. Se encontró que al menos 94 factores de riesgo potencialmente asociados con infección han sido reportados dentro de estos 64 trabajos. Ver Tabla 6.

Tabla 6. Potenciales factores asociados con infección reportados en los 64 estudios revisados.

Linfopenia	Ciclofosfamida oral	Ciclofosfamida intravenosa	PMN de baja densidad	Tratamiento secuencial
Antimalárico	Rituximab	BUN	Plaquetopenia	Hemoglobina
Actividad	Uso de algún inmunosupresor	Trampas extracelulares de neutrófilos	Proteinemia	Proteinuria
Daño	Ventilación mecánica	Monocitos TLR2	Uso de prednisolona	Respuesta Th12
Creatinina	Plasmaféresis	Complemento	Micofenolato	Catéter venoso central
Prednisolona en bolos	Prednisolona entre 15-60 mg	Complemento C4	Tratamiento de inducción	Sedimento urinario
Estrato bajo	Hepatitis C	Complemento hemolítico 50	Índice de Katz	Linfocitos CD4
Nefritis	Diabetes	Raza asiática	Tabaco	Linfocitos CD8
Artritis	Cáncer	Raza malaya	Neutropenia	Linfocitos NK
Cardiopatía	Esplenectomía	Raza afroamericana	RNP	Gammaglobulina
Afectación pulmonar	Hospitalización previa	Raza indígena	Duración lupus	Odontología reciente
Afectación del sistema nervioso	Prednisolona mayor de 10 mg	Raza latinoamericana	Recaída	Hemoglobinopatía
Compromiso hematológico	Trasplante renal	Raza no china	Prednisolona mayor de 20 mg	Lectina de unión a manosa
Prednisolona mayor de 30 mg	Diálisis	Edad	Velocidad de sedimentación globular	Anemia hemolítica
Leucopenia	Albúmina	Sexo	Caries	Serositis
Prednisolona > 60 mg	Anti-DNA	Diagnóstico de novo	Compromiso multiorgánico	ANA
Metotrexate	Compromiso de órgano mayor	Necrosis ósea avascular	Compromiso gastro intestinal	Infección urinaria previa
Azatioprina	Estancia	Falla renal	Comorbilidad	Leucocitosis
Ciclosporina	Neutrofilia	Sonda vesical		

Fuente: elaboración propia

Finalmente, identificamos y clasificamos los factores estudiados con base en el número de veces que hubieran sido reportados como significativos durante los análisis uni o multivariado. Los 24 más frecuentes se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Factores más frecuentemente reportados como asociados con infección en estudios de pacientes con lupus.

Factor	Univariado	Multivariado
Nefritis	25	6
Actividad	22	11
Uso de prednisolona	20	9
Ciclofosfamida	19	5
Albúmina	11	4
Complemento	11	4
Edad	9	5
Leucopenia	8	2
Antimalárico	8	6
Pulsos de esteroide	7	5
Linfopenia	6	4
Recaída	5	2
AntiDNA	5	3
Anemia	5	2
Creatinina	5	3
Proteinuria	4	0
Inmunosupresor agrupado	5	5
Plaquetas	4	2
Diabetes	3	1
Estrato bajo	3	0
Cardiopulmonar	3	2
Plasmaféresis	3	0
Micofenolato	3	0
Sexo	3	2

Fuente: elaboración propia

6.2.4 Discusión. Para la construcción de nuestros modelos necesitábamos identificar los factores asociados con infección bacteriana en pacientes con LES más frecuentemente reportados en la literatura.



Nuestros hallazgos durante esta revisión sistemática concuerdan con las limitaciones previamente establecidas para la investigación sobre factores pronósticos (55). Los estudios sobre factores de riesgo suelen ser abundantes, aunque desafortunadamente tienden a tener diseños de pobre calidad, fallas en la conducción y falencias en los análisis. La heterogeneidad entre estos estudios es la regla más que la excepción. Todo esto tiende a limitar utilidad final de los resultados publicados. Otras limitaciones mencionadas son la inadecuada indexación de estos estudios en las bases de datos y el reporte incompleto de métodos y resultados que limitan la síntesis de la evidencia.

En el caso específico de nuestra pregunta de investigación, además de estas limitaciones metodológicas ya reconocidas previamente, se suman otros elementos que dificultan aún más la investigación sobre factores pronósticos. La mayoría de los trabajos son estudios de centro único con bajos tamaños de muestra (de los 64 estudios revisados solo 17 contaban con al menos 200 participantes) y por consiguiente bajo número de eventos con relación al número de factores en estudio.

En estos estudios sobre infección en lupus encontramos una amplia diversidad de diseños, algunos de ellos mal rotulados (especialmente frecuente en los indexados como “casos y controles”). Así mismo, observamos una amplia heterogeneidad en las poblaciones estudiadas (solo adultos, solo niños, mezclados), en los contextos de atención clínica (ambulatorio, hospitalario, cuidado intensivo, mixto, desconocido), en las definiciones de los predictores (cualquier uso de esteroide, diversas dosis de prednisolona), en el tipo y la forma de definición del desenlace (cualquier infección, cualquier tipo de infección bacteriana, forma específica de infección como neumonía, germen específico como neumococo).

En nuestra búsqueda encontramos que de los 64 trabajos revisados solamente 14 usaron un desenlace exclusivamente bacteriano, sin embargo, en los mismos se observó una gran diversidad de definiciones de dicho desenlace. Otros aspectos observados fueron el reporte poco claro del momento de medición de los factores en estudio con respecto al desenlace y el infrecuente reporte de los factores de ajuste en los análisis multivariados. Así mismo, es inusual encontrar cálculos de tamaño de muestra, número y forma de manejo de datos faltantes, o aspectos analíticos más específicos que el simple reporte de la forma en que se describirán las variables o el valor de  $p$  a usar.

Dadas todas estas limitaciones definimos hacer solamente un recuento de todos los factores reportados y ordenarlos de acuerdo con la frecuencia de mención como significativo durante los análisis crudos y ajustados (53). Pudimos identificar al menos 94

factores de riesgo estudiados por su potencial asociación con infección en pacientes con LES. Algunos de los factores identificados son variaciones de un mismo factor con diferentes formas de presentación o diferentes umbrales de riesgo, por ejemplo, cualquier compromiso hematológico o en forma individual leucopenia, linfopenia, neutropenia, anemia o trombocitopenia.

Dentro del grupo de potenciales factores de riesgo encontramos variables demográficas (edad, sexo), aspectos clínicos (comorbilidad, diálisis), síntomas o signos (artritis, caries), exposiciones previas (tabaco, odontología reciente), estado de la enfermedad (actividad, daño, compromiso de órganos específicos), tratamientos (esteroides, inmunosupresores, catéteres), puntajes de riesgo (índice de Katz de independencia en la vida diaria) y biomarcadores rutinarios o especializados (creatinina, niveles de lectina de unión a manosa).

En la mayoría de los factores identificados existe alguna evidencia previa proveniente de otras áreas (ej. catéter venoso central) o de los propios pacientes con lupus (ej. bolos de ciclofosfamida). En algunos, sin embargo, no es clara la plausibilidad biológica de la posible asociación con infección, lo cual aumenta la probabilidad de que se trate de un hallazgo espurio o de un factor marcador de otra variable realmente relacionada con el desenlace (ej. ANA positivo, necrosis ósea avascular). Incluso, en ciertos casos los reportes son contradictorios, como, por ejemplo, al encontrar como significativos en diferentes estudios tanto a la “leucocitosis” y a la “neutrofilia” como a la “leucopenia” y a la “neutropenia”. Esto último podría estar indicando la falta de ajuste por variables tales como esteroides o citotóxicos, o quizás también diferencias en el momento de medición de las variables con respecto al desenlace entre los diferentes estudios.

Basados en los hallazgos de esta revisión sistemática y en nuestro conocimiento clínico previo, consideramos la mayoría de los factores más frecuentemente reportados como significativos para la siguiente fase de construcción de los modelos de predicción propuestos. Algunas pocas variables no se tomaron en cuenta por su muy baja frecuencia (ej. plasmaféresis), por su posible colinealidad con otras (ej. nefritis activa con puntaje de actividad SLEDAI) o por dificultades en su medición (ej. evaluación del estrato socioeconómico) (53).

De manera complementaria, aprovechamos nuestra propia cohorte de desarrollo de los modelos para evaluar estos mismos factores de riesgo tratando de corregir varias de las limitaciones previamente mencionadas (160). En este trabajo verificamos la consistencia de los siguientes factores de riesgo de infección bacteriana nosocomial para pacientes

con LES previamente reportados: la edad, el puntaje de actividad SLEDAI, el puntaje de daño SLICC, el BUN, la PCR, la dosis promedio día de esteroide oral durante el mes previo expresado en equivalentes de miligramos de prednisona, el uso reciente de uno o más inmunosupresores durante el mes previo, el ingreso a hospitalización con algún catéter venoso central, además del uso durante al menos 24 horas de un acceso venoso central o de una sonda vesical (160). Ver Anexo I.

A partir de una actualización a junio de 2023 de la búsqueda de factores predictores de infección en pacientes con lupus se identificaron al menos dos nuevas revisiones sistemáticas (161,162). Yuan *et al.* reportaron evidencia a favor de los siguientes factores de riesgo de infección en LES: linfopenia (OR = 2.738, IC95% (1.017–7.376),  $p = 0.046$ ), trombocitopenia (OR = 1.61, IC95% (1.4–1.85),  $p < 0.001$ ), anemia (OR = 2.294, IC95% (1.402–3.755),  $p = 0.001$ ), hipoproteïnemia (OR = 2.336, IC95% (1.408–3.876),  $p = 0.001$ ), C3 disminuido (OR = 1.890 IC95% (1.190–3.002),  $p = 0.007$ ), diabetes mellitus (OR = 3.890, IC95% (2.450–6.160),  $p < 0.001$ ), creatinina elevada (OR = 1.954 IC95%, (1.646–2.320),  $p < 0.001$ ), afectación renal (OR = 2.692, IC95% (2.000–3.623),  $p < 0.001$ ), serositis (OR = 3.877, IC95% (0.995–15.110),  $p = 0.051$ ), y el uso de glucocorticoide (OR = 3.116, IC95% (1.959–4.957),  $p < 0.001$ ).

Además, los pacientes con LES infectados tenían una dosis promedio de esteroide significativamente mayor (SMD = 2.088, IC95% (1.196–2.981),  $p < 0.001$ ). Por último, los pacientes con LES que adquirieron una infección tuvieron un uso menos frecuente de antimalárico (OR = 0.634, IC95% (0.451–0.892),  $p = 0.009$ ) (162).

La segunda revisión, llevada a cabo por Pego-Raigosa *et al.* (161), estudia el riesgo de infección de los pacientes con LES respecto a la población general. Los autores afirman finalmente que los pacientes con LES presentan un riesgo aumentado de infectarse. No se reportan claramente las características de los pacientes incluidos. Entre los desenlaces se incluyen infecciones virales, bacterianas y micóticas. No es claro el horizonte de la predicción. A pesar de la gran heterogeneidad clínica, los autores declaran haber verificado que los pacientes con LES presentan un riesgo incrementado de sufrir neumonía, herpes zóster y tuberculosis. Finalmente, los autores no presentan ningún factor de riesgo de infección en pacientes con LES.

## 6.3 TERCERA ETAPA: DESARROLLO Y VALIDACIÓN INTERNA DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DEL RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL

### 6.3.1 Generalidades

6.3.1.1 Pregunta de investigación y antecedentes. Durante esta tercera etapa de la investigación, dado que ya habíamos identificado los predictores potenciales más relevantes, se pasó a determinar su forma funcional y los parámetros que permitirían el desarrollo del modelo óptimo para responder a la pregunta de cuáles son las predicciones del desenlace. El objetivo específico fue desarrollar y validar internamente diferentes modelos de predicción de pronóstico del riesgo de infección bacteriana adquirida en el hospital en pacientes con LES.

El desarrollo y validación interna de estos modelos se basó en un estudio de cohorte retrospectiva. Nuestro grupo de investigación realizó previamente un trabajo preliminar dirigido a desarrollar y validar internamente un modelo clínico de predicción del riesgo de infección bacteriana nosocomial que apareciera entre el día 3 y el día 15 de hospitalización, en una cohorte retrospectiva de pacientes con LES de dos hospitales de la ciudad de Medellín, Colombia el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) y el Hospital San Vicente Fundación (HSVF) . Este modelo previo solo tuvo en cuenta información que estuviera disponible durante las primeras horas del ingreso al hospital. El desarrollo del modelo, así como el análisis interino inicial y la publicación final de esos resultados fue diseñada y liderada por el autor principal de esta tesis y llevada a cabo en forma consecutiva por dos médicos internistas residentes de Reumatología Clínica de la Universidad de Antioquia (32,45).

En este trabajo previo se consideraron 35 variables predictoras candidatas, 19 de ellas de naturaleza cualitativa. Algunas de las variables tuvieron datos ausentes superiores al 20% por lo que fueron excluidas. No hubo imputación de datos. Dentro de los 765 episodios analizados correspondientes a 518 pacientes, hubo una frecuencia del desenlace del 12.8%. Las variables incorporadas en el modelo final fueron: edad, recuento de neutrófilos al ingreso, puntaje de actividad lúpica SLEDAI, uso de sonda vesical, uso de catéter venoso central en las primeras 72 horas, dosis de glucocorticoides en el mes previo y el uso de antimalárico en los 3 meses previos. La capacidad de discriminación del modelo fue aceptable a buena (AUC-ROC=0.74) y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ( $p=0.545$ ) sugirió una adecuada calibración (32,45).

Para cumplir con el objetivo en la tercera fase de nuestra tesis se tuvieron en cuenta los resultados de este trabajo preliminar, pero se consideraron los siguientes seis aspectos metodológicos con la intención de mejorar la calidad de los modelos que se pretendieron construir:

a. Considerar predictores candidatos adicionales con base en una revisión sistemática de la literatura (53), teniendo en cuenta también información dinámica de eventos que ocurren o varían durante la hospitalización del paciente y podrían contribuir a la capacidad predictiva de los modelos (66,67).

b. Incrementar el tamaño de muestra y en especial el número de eventos por variable candidata considerada, para obtener estimaciones más confiables y precisas y reducir el riesgo de sobreajuste de cada modelo a los datos de la muestra de desarrollo (53).

c. Realizar imputación de datos faltantes con técnicas de imputación múltiple, para lograr mayor eficiencia y menos sesgos durante los análisis de regresión (163,164).

d. Considerar el uso de transformaciones, polinomios, polinomios fraccionales o splines cúbicos restringidos para el modelamiento de variables continuas evitando categorizarlas (54,165,166).

e. Obtener coeficientes penalizados por medio de técnicas de contracción, con la intención de corregir los problemas de “optimismo” y sobreajuste de los modelos de predicción clínica (53,167).

f. Usar técnicas modernas de selección de variables tales como el método LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) o la red elástica, entre otros, evitando los métodos de selección paso a paso (53,168,169).

6.3.1.2 Aplicación planeada de los modelos. La aplicación planeada de los modelos que queremos construir será su utilización, tanto en la práctica clínica como en futuras investigaciones, por medio de la estimación confiable y válida del riesgo de un desenlace adverso grave como es la infección bacteriana durante la hospitalización del paciente con LES. Se espera que esto permita aumentar la vigilancia para la detección temprana del desenlace, implementar medidas preventivas específicas, cambiar o mejorar factores de riesgo modificables y seleccionar pacientes que presenten mayor riesgo de infección bacteriana para la evaluación de nuevas intervenciones preventivas, diagnósticas o terapéuticas.

6.3.1.3 Desenlace. La variable de desenlace fue el diagnóstico de infección bacteriana intrahospitalaria entre el día 3 y hasta el día 30 de hospitalización o hasta el egreso. Este desenlace se estableció por las siguientes razones: cualquier sospecha clínica de infección bacteriana en un paciente con LES es un evento potencialmente grave. El diagnóstico de sepsis en un paciente lúpico, potencialmente derivado de la infección sospechada o confirmada, requiere una pronta y apropiada respuesta que incluye el uso de antibióticos parenterales y la reanimación con líquidos en un contexto hospitalario, limitando el inicio o el incremento del tratamiento inmunosupresor para modular su enfermedad autoinmune. Lo anterior configura un diagnóstico que podemos considerar grave y de clara relevancia clínica.

En las diferentes series de infecciones adquiridas en el hospital se han reportado medianas de estancia que oscilan entre 14 y 21 días (RIQ 10-32) (44,170,171), y medianas de tiempo hasta el inicio de infección nosocomial que oscilan entre 6 (RIQ 2-13) y 11 (RIQ 6-25) días (41-44). El horizonte temporal del desenlace a predecir sería a partir de las 48 horas después del ingreso hasta el egreso o hasta el día 30 de hospitalización, con lo que se consideraría casi la totalidad del tiempo en riesgo de los pacientes susceptibles y de las infecciones adquiridas en el hospital. Por el carácter retrospectivo de esta etapa, no se incluyeron las infecciones nosocomiales que ocurrieran durante la semana posterior al egreso hospitalario.

Definimos como infección bacteriana intrahospitalaria a toda infección que hubiera sido confirmada por cualquier aislamiento microbiológico bacteriano o, en ausencia de éste, que fuera diagnosticada por los médicos tratantes con base en síntomas, signos, laboratorios o imágenes; que hubiera requerido el uso de antibióticos intravenosos y que hubiera iniciado 48 horas después del ingreso hospitalario, en ausencia de sospecha de que se estuviera incubando durante este lapso. La ventana de observación para la aparición del desenlace se extendió hasta el egreso sin superar los 30 días de hospitalización.

6.3.1.4 Predictores. Con base en nuestro conocimiento previo del tema y la revisión sistemática de la literatura llevada a cabo durante la segunda etapa de esta investigación, decidimos realizar restricción del número de predictores candidatos para considerar un número razonable de ellos que no superara un total de veinte. A partir de los análisis realizados durante el desarrollo del modelo en el estudio preliminar, se observó una alta colinealidad entre las variables leucocitos y neutrófilos y entre las variables SLEDAI y complemento C3, y dado que la escala de actividad SLEDAI incluye las variables leucocitos, complemento y anti-DNA, se consideró eliminar como predictores candidatos dichas variables y mantener solamente el puntaje de actividad SLEDAI (172).

El puntaje SLEDAI ha sido ampliamente usado y validado para medir el grado de actividad de la enfermedad, es una escala de uso rutinario fácil de medir y nos permite recolectar en forma agrupada (53) la contribución ponderada de varias alteraciones clínicas y de laboratorio que se resumen en el constructo de actividad de la enfermedad, el cual a su vez ha sido claramente señalado como factor de riesgo y predictor de complicaciones infecciosas en pacientes con LES (11,22,119,124,135). En ausencia de algún valor de laboratorio para calcular el puntaje en forma retrospectiva, se consideró tomar el valor registrado en la historia clínica por los médicos tratantes, o se aprovechó el habitual reporte de negativo vs positivo, o de consumido vs normal, para el anti-DNA y el complemento, respectivamente.

Los inmunosupresores ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato mofetil tuvieron baja frecuencia y no se observaron diferencias significativas en su uso entre aquellos con y sin el desenlace. Dado que estos medicamentos en general no se usan simultáneamente consideramos agruparlos en una sola variable dicotómica que denominamos “inmunosupresor”, la cual fue positiva cuando al menos alguno de ellos hubiera sido utilizado por el paciente durante el mes previo al ingreso al hospital.

Finalmente, las variables hemorragia alveolar difusa, plasmaféresis, candidiasis oral y lupus neuropsiquiátrico fueron eventos infrecuentes y no mostraron diferencias entre aquellos con y sin el desenlace. Es importante anotar que la variable SLEDAI también incluye dentro de sus dominios las formas más frecuentes y graves de lupus neuropsiquiátrico. Por otro lado, generalmente cuando existe hemorragia alveolar difusa el paciente recibe plasmaféresis, bolos de esteroide y un catéter venoso central, siendo estas últimas dos variables preservadas como candidatos predictores para nuestro modelo dinámico. Los datos basales de cada paciente fueron tomados de los registros de las primeras 72 horas de hospitalización. Adicionalmente, a partir de la revisión sistemática de la literatura de factores de riesgo para infección bacteriana nosocomial que fue realizada durante la segunda etapa de esta tesis, se consideró la inclusión de variables factibles y potencialmente útiles, especialmente aquellas relacionadas con

eventos intrahospitalarios y variables dependientes de tiempo, como por ejemplo cirugías, ingreso a UCI, catéteres venoso o urinario, dosis promedio diario de esteroide oral, bolos intravenosos de esteroide, inicio o aumento de inmunosupresores, entre otros.

6.3.1.5 Diseño. Estudio de cohorte retrospectiva realizado en tres hospitales de tercer nivel de la ciudad de Medellín, el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), el Hospital San Vicente Fundación (HSVF) y el Hospital Alma Máter de Antioquia (HAMA). La información recolectada en el estudio previo (32) abarcó desde el año 2006 hasta el año 2016 en HSVF y hasta diciembre de 2017 en HPTU. Esta cohorte inicial se aumentó incluyendo al HAMA y a todos los pacientes de las tres instituciones que fueran elegibles hasta junio de 2020.

Criterios de inclusión: pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de LES, atendidos entre enero de 2006 y junio de 2020 en el HSVF, el HPTU y el HAMA que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: hospitalización por motivo diferente a infección, ausencia de diagnóstico de infección dentro de las primeras 48 horas de ingreso, no recibir tratamiento antibiótico en las primeras 48 horas de ingreso, 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 (173) actualizados en 1997 (174). Si un paciente tuviera varios episodios elegibles se consideró solamente el primero de ellos.

6.3.1.6 Modelo estadístico. En nuestra investigación estamos interesados en la predicción del desenlace binario infección bacteriana durante la hospitalización tomando en cuenta la contribución de variables medidas al momento del ingreso, así como de variables dependientes de tiempo. Debido a que el paciente hospitalizado puede recibir durante su estancia múltiples intervenciones que modifican el riesgo de infección estimado solo con la información basal, se consideró necesario tomar en cuenta la información de esos eventos intrahospitalarios para aproximarse mejor a la naturaleza dinámica del proceso y mejorar la calidad de las predicciones obtenidas.

Tomando en cuenta estas consideraciones, construimos varios modelos de regresión logística para ser usados en momentos diferentes bien definidos durante la hospitalización, para permitir la actualización del riesgo del desenlace de interés al incorporar la última información disponible de los eventos intrahospitalarios que aparecen o cambian con el tiempo. Construimos modelos predictivos del riesgo de infectarse durante la estancia hospitalaria para ser aplicados al ingreso al hospital, así como a las 120 y 240 horas después del ingreso.



6.3.1.7 Tamaño de muestra. Existe consenso general sobre la importancia de tener un tamaño de muestra adecuado para predicción. Sin embargo, no existe consenso absoluto sobre lo que es un tamaño de muestra adecuado (57,95). Una de las recomendaciones más citadas es contar con al menos 10 desenlaces por cada predictor considerado (175). Tomando en cuenta además que no tenemos un modelo totalmente preespecificado ni tampoco la información potencialmente disponible en estos tres hospitales para una enfermedad y un desenlace relativamente infrecuentes (1 por 1000 habitantes y 5-20%, respectivamente) nos basamos en el juicio clínico y en una revisión sistemática de la literatura (etapa 2) para escoger el menor número de predictores, que tuvieran el mayor potencial de contribuir con la capacidad predictiva del modelo y que nos permitiera contar con al menos 10 desenlaces por variable independiente. Para un máximo de 20 parámetros a estimar serían necesarios idealmente al menos 200 desenlaces.

Por otro lado, otros autores consideran inapropiada esta regla genérica y proponen aproximaciones diferentes para el cálculo del tamaño de la muestra, especialmente en situaciones con escasez de participantes y desenlaces, métodos de selección paso a paso y falta de uso de técnicas de contracción, en las cuales existe mayor riesgo de sobreajuste. Sin embargo, el tamaño de muestra apropiado es específico del contexto y depende no solo del número de eventos en relación con el número de predictores candidatos, sino también del número total de participantes, la frecuencia del desenlace en la población de estudio y el rendimiento predictivo esperado del modelo (95,176).

De acuerdo con una de las propuestas más recientes que toma en cuenta todas estas consideraciones para estimar el tamaño de muestra para desenlaces binarios (176) y asumiendo los siguientes supuestos: prevalencia del desenlace 20%,  $R^2$  de Cox-Snell máximo del 63%, estimado conservador de la variabilidad explicada del 15% y  $R^2$  de Cox-Snell estimado 9.5%, el tamaño de muestra y el número de eventos necesarios con base en cada uno de los cuatro criterios propuestos se muestran en la Tabla 8. Al tomar el valor más grande requerimos entonces al menos 1793 participantes y 359 eventos.

Tabla 8. Cálculo del tamaño de muestra para modelo predictivo con desenlace binario.

	Tamaño de muestra	Contracción	Parámetros	$R^2$	$R^2$ máximo	Eventos por predictor
Criterio 1	1793	0.9	20	0.095	0.63	17.93
Criterio 2	723	-	-	-	-	-
Criterio 3	594	0.751	20	0.095	0.63	5.94
Criterio 4	246	0.9	20	0.095	0.63	2.46
Final	1793	0.9	20	0.095	0.63	17.93

Fuente: elaboración propia, con base en Riley *et al.* (176)

Viabilidad del tamaño de muestra necesario: en el estudio de Muñoz-Grajales *et al.* realizado en HPTU durante 6 años y medio se registraron 492 ingresos hospitalarios por LES, pero solo se incluyeron 130 pacientes que representaban 208 episodios de hospitalización, de los cuales 24 tuvieron una complicación infecciosa, siendo de origen bacteriano en 19 de los casos (9.1%) (8). En el estudio de Ramírez *et al.* realizado en el HSVF durante 4 años se reportaron 155 hospitalizaciones de pacientes con LES, encontrando 69 episodios de infección nosocomial de los cuales hubo 52 con aislamiento bacteriano (33.5%) y otros 13 que se consideraron infectados, pero sin poder aislar ningún microorganismo (42%) (22).

Con estos datos reportados calculamos un promedio ponderado de la frecuencia del desenlace del 20% (HPTU 9.1% con 77 ingresos por año y HSVF 42% con 39 ingresos por año). Esperábamos entonces contar con unos 1740 ingresos hospitalarios. Tomando solo un episodio por paciente y excluyendo los que ingresan por infección (15% en el reporte de Muñoz-Grajales *et al.* (8) del HPTU) calculamos una población total de 1500 pacientes y alrededor de 300 desenlaces. Con la inclusión de los pacientes elegibles de un tercer hospital (HAMA) esperábamos completar el tamaño de muestra y el número de eventos mínimos que fueron calculados, incrementados en un 10% adicional para tomar en cuenta la disminución gradual de pacientes en riesgo por egreso hospitalario o por presentar el desenlace de interés.

### 6.3.2 Pasos para el modelamiento

6.3.2.1 Análisis exploratorio y datos faltantes. Revisión de base de datos y comportamiento de las variables: inicialmente se hizo una revisión y corrección de posibles errores en la base de datos. Luego, se realizó un análisis numérico y gráfico del comportamiento de las diferentes variables para detectar posibles valores extremos, inconsistencias en el registro de datos, formas de distribución y alternativas de modelamiento.

Manejo de datos faltantes: los datos faltantes fueron imputados. La fracción máxima de datos faltantes para la imputación de una variable predictora fue del 20%. La imputación se hizo por medio de técnicas de imputación múltiple. Inicialmente se examinó el número y la proporción de valores ausentes para cada una de las variables predictoras candidatas. Luego examinamos los patrones de pérdida de datos analizando las combinaciones de predictores ausentes por medio de tablas de frecuencias, tablas de patrones de pérdida y diagramas de árbol (53,163).

Por medio de una matriz de correlaciones se identificaron potenciales variables auxiliares no consideradas en el modelo predictivo, que pudieran servir para ser incluidas en el modelo de imputación para aumentar el poder y favorecer la plausibilidad de un mecanismo aleatorio de pérdida de datos (53,163).

La imputación múltiple se realizó con el método de ecuaciones encadenadas, especificando un modelo que incluyó todas las variables predictoras candidatas, la variable desenlace y las variables auxiliares identificadas, para generar veinte conjuntos de datos imputados para los análisis posteriores del desarrollo y rendimiento de los modelos, permitiendo incorporar la incertidumbre generada por el proceso de imputación por medio de una estimación extendida de la varianza de los estimados (53,163).

6.3.2.2 Codificación de predictores. Se realizó un análisis de la distribución de los predictores y el desenlace. Se usaron estadísticas descriptivas utilizando tablas de frecuencias y métodos gráficos. Las variables cuantitativas se expresaron como promedios o medianas con su respectiva medida de dispersión y las variables cualitativas como número absoluto y porcentaje del total. Se determinó la significación estadística de la relación entre las diferentes variables independientes con el desenlace principal mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de las variables cuantitativas; y mediante la prueba Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas (177). Estas pruebas estadísticas cumplen una función puramente exploratoria y no se consideraron un criterio de selección para la inclusión de variables en el modelo.

Se realizó inicialmente análisis de regresión logística univariado con cada una de las variables independientes definidas previamente. Se evaluó de manera gráfica, por medio de un modelo no paramétrico de regresión local ajustada (LOWESS) (178), la presencia o no de monotonía de las variables cuantitativas incluidas con respecto al log odds del desenlace, y según el comportamiento de cada una de ellas se definió la forma como serían modeladas, intentando incluirlas siempre en forma continua, para lo cual se consideraron diferentes transformaciones matemáticas por medio de polinomios convencionales, polinomios fraccionales o splines cúbicos, entre otros (53,165,166).

Adicionalmente, se analizó la presencia de colinealidad a través de una matriz de correlación de las variables independientes esperando valores menores de 0.5 (179); y por medio del método del factor de inflación de la varianza (VIF) (180), esperando valores inferiores a 10. Se decidió en cada caso si las variables fuertemente correlacionadas se podían combinar en una sola, se suprimía alguna de ellas o se mantenían en el modelo

predictivo, ya que, aunque la colinealidad puede generar estimaciones inestables de coeficientes, en modelamiento predictivo la presencia de la misma no impide necesariamente la obtención de predicciones confiables (53).

Las variables creatinina sérica, nefritis lúpica activa, antecedente de nefritis lúpica y terapia de reemplazo renal en el mes previo están todas relacionadas y posiblemente aportan información muy similar. Consideramos que las variables cuantitativas creatinina y proteinuria en muestra aislada pudieran reflejar mejor la existencia de nefritis lúpica y la funcionalidad renal del momento, excluyendo entonces las otras tres variables dicotómicas relativas al riñón (nefritis lúpica activa, antecedente de nefritis lúpica y terapia de reemplazo renal en el mes previo).

De acuerdo con nuestro conocimiento previo del tema, los resultados de la revisión sistemática de la literatura de potenciales factores de pronóstico de infección bacteriana en pacientes con LES, además de las consideraciones previamente comentadas, las variables independientes finalmente consideradas como predictores candidatos fueron:

Al ingreso: edad, sexo, actividad lúpica SLEDAI, puntaje de daño SLICC, antecedente de diabetes mellitus, nivel de hemoglobina, recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, proteína C reactiva, proteinuria en muestra aislada, dosis diaria de esteroide durante el mes previo, uso de algún inmunosupresor en el mes previo, ingreso con un acceso venoso central o una sonda vesical, y el uso de antimalárico en los tres meses previos.

Durante la estancia: edad, sexo, SLEDAI, SLICC, aplicación de bolos de esteroide, aplicación de ciclofosfamida, uso durante al menos 24 horas de una sonda vesical o de un catéter venoso central, cirugía mayor, o ingreso a cuidado intensivo. En el Anexo J se presenta en forma detallada las definiciones, unidades de medida, fuentes y métodos de medición de cada una de las variables candidatas.

6.3.2.3 Especificación de los modelos. Cada uno de los modelos relacionados fue especificado limitando el número de predictores candidatos antes del modelamiento por medio de una selección basada en nuestro conocimiento previo, una revisión sistemática de la literatura, agrupando predictores relacionados y excluyendo aquellos con una proporción de datos faltantes mayor del 20%.

Se evitó la selección de predictores basada en los resultados de las pruebas estadísticas realizadas con respecto a la relación bivariada con el desenlace. Los resultados de dichas pruebas se presentan para ayudar en la interpretación y el análisis de las posibles diferencias observadas. De igual manera, se evitó el uso de técnicas paso a paso para la selección de predictores. Una reducción adicional en el número de predictores incluidos en el modelo podría ocurrir durante el modelamiento con el uso del método de estimación penalizada y la selección del modelo por medio de la contracción de coeficientes de regresión hacia cero, conocido como LASSO (“least absolute shrinkage and selection operator”) (167).

No se exploraron ni se incluyeron términos de interacción en los modelos dado que no se conocen a priori, en general no mejoran la capacidad predictiva y dificultan la aplicación clínica final del modelo. Por lo tanto, se asumió el supuesto de aditividad. Por otro lado, se consideró la inclusión de términos no lineales solamente para aquellos predictores con presunto efecto no lineal fuerte, preferiblemente por medio de *splines* cúbicos restringidos, con máximo tres nodos especificados de acuerdo con la distribución observada en los datos del predictor (53).

6.3.2.4 Estimación de los modelos. Los resultados de los análisis de cada una de las veinte bases de datos imputadas fueron combinados para obtener las estimaciones de los coeficientes de regresión y de las medidas de desempeño aparente con sus respectivas medidas de variabilidad, tomando en cuenta la incertidumbre dentro de cada una y entre todas las bases de datos analizadas.

Posteriormente, después de la agrupación de las veinte bases de datos imputadas, se hizo la estimación de los coeficientes de regresión de cada uno de los modelos utilizando métodos de máxima verosimilitud penalizada con restricción en el número de predictores a través de la contracción de coeficientes hacia cero (167,181).

6.3.2.5 Desempeño de los modelos. Se evaluaron las propiedades de discriminación y calibración de cada uno de los modelos construidos. Para la evaluación de la capacidad discriminativa de cada modelo se usó el estadístico de concordancia C, con sus respectivos intervalos de confianza, los cuales se visualizaron mediante curvas ROC. Se exploraron diferentes puntos de corte sobre el rango de probabilidades predichas para determinar aquel que ofreciera el mejor balance entre sensibilidad y especificidad.

La calibración de cada uno de los modelos fue evaluada por medio de métodos gráficos, mediante una curva de calibración en la que se graficaron las predicciones contra el valor combinado de los desenlaces observados entre los sujetos con probabilidades predichas similares, así como mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, la cual compara con una prueba de Chi cuadrado el número de desenlaces observados con el número de desenlaces predichos dentro de cada uno de los diez grupos formados por los deciles de la probabilidad predicha.

Adicionalmente, estableciendo un costo similar para los casos falsos positivos y falsos negativos, se evaluó el beneficio neto de cada modelo por medio de la fórmula:  $NB = (TP - wFP)/n$ , en donde TP es el número de verdaderos positivos, FP el número de falsos positivos, w es la razón daño/beneficio y n es el número total de sujetos. Se construyeron curvas de decisión explorando diferentes umbrales en la relación daño/beneficio entre falsos positivos y falsos negativos (53).

6.3.2.6 Validación interna de los modelos. Cada uno de los modelos desarrollados tuvo inicialmente evaluación de su consistencia o validez interna en la misma base de datos de desarrollo por medio de técnicas de remuestreo (bootstrapping), efectuando 500 repeticiones en muestras tomadas con reemplazo de igual tamaño a la original para analizar la estabilidad de los coeficientes de las variables finalmente incluidas, evaluar el rendimiento aparente y estimar el optimismo de los modelos. Para cada modelo se presenta la evaluación de las propiedades de discriminación como el estadístico C y el puntaje ajustado de Brier, medidas y gráficos de calibración, además de factores heurístico y por remuestreo para considerar la contracción y el ajuste de coeficientes (182).

Para llevar a cabo la validación interna por medio de remuestreo, se construyó un modelo de predicción en cada muestra. Este modelo se evaluó tanto en la muestra tomada por remuestreo como en la muestra original. La primera medición refleja la validación aparente, la segunda medición refleja la validación en nuevos sujetos. La diferencia en el rendimiento entre ambas indica el probable optimismo. Este optimismo se restó luego del rendimiento aparente del modelo original en la muestra original (53,182).

Este procedimiento fue repetido dentro de cada una de las veinte bases de datos creadas mediante imputación múltiple, luego los estimados corregidos por el probable optimismo obtenidos en cada base de datos fueron agrupados para dar un estimado global del rendimiento esperado de cada uno de los modelos.

6.3.2.7 Presentación de los modelos. Se construyó una calculadora de riesgo en una hoja de cálculo para obtener, por medio de la ecuación de regresión logística de cada modelo construido, la probabilidad del desenlace y los intervalos de predicción, de acuerdo con los valores individuales de las variables incluidas y el momento específico definido para la predicción.

6.3.2.8 Software utilizado. Para el procesamiento de texto se utilizó el programa Microsoft Word. Las referencias se manejaron con el programa Mendeley Reference Manager. Los datos fueron recolectados en formularios de Google Forms. Las bases de datos y la calculadora de riesgo se construyeron en el programa Microsoft Excel. Los análisis se ejecutaron con el paquete de software estadístico STATA 16.0.

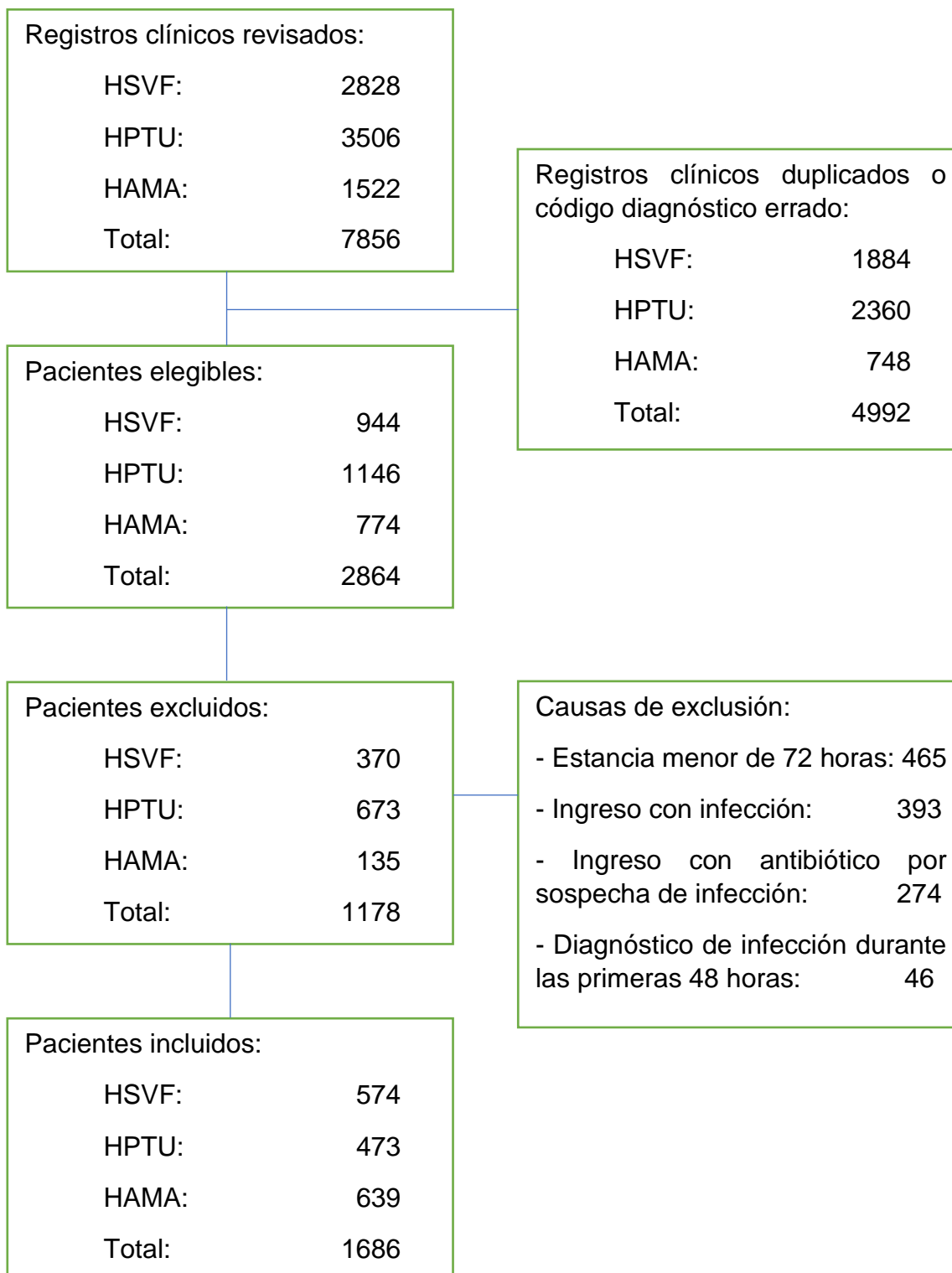
6.3.3 Resultados. Durante la etapa número tres de la tesis, dirigida al desarrollo de los modelos predictivos, se revisaron 7856 registros clínicos de hospitalización logrando la inclusión final de 1686 pacientes. Ver Figura 3 con el flujograma de pacientes incluidos.

6.3.3.1 Desarrollo del modelo predictivo para aplicar al momento de la admisión hospitalaria. La mediana de la edad de los 1686 participantes iniciales fue de 33 años con un rango intercuartílico (RIQ) de 24-47. El 87.5% eran mujeres y un 59.7% tenía historia de nefritis lúpica. La mediana del puntaje de actividad SLEDAI fue de 6 (RIQ 2-12) y la mediana del puntaje de daño SLICC fue de 1 (RIQ 0-2). Otras características clínicas, de laboratorio y terapéuticas se muestran en la Tabla 9.

El desenlace de interés se presentó en 237 de los participantes incluidos. La distribución de participantes y desenlaces por hospital se muestra en la Tabla 10. La mediana de los días de estancia fue de 9 (RIQ 6-15) y la mediana de los días desde el ingreso hasta la aparición del desenlace fue de 8 (RIQ 5-14).

Para los análisis posteriores fueron excluidas las siguientes seis variables con porcentaje de datos ausentes mayor del 20%: el peso, la albúmina, el anti-DNA, la fosfatasa alcalina, la proteinuria en 24 horas y la VSG. Fueron imputadas las siguientes diez variables cuantitativas: el complemento C3, el complemento C4, la hemoglobina, los neutrófilos, los linfocitos, las plaquetas, la PCR, la creatinina, el BUN y la proteinuria en muestra aislada. Ver Anexo K con los análisis realizados. La frecuencia de datos ausentes de todas las variables se muestra en la Tabla 9.

Figura 3. Flujograma de pacientes incluidos durante la fase de desarrollo.



\*HSVf: Hospital San Vicente Fundación; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe; HAMA: Hospital Alma Máter de Antioquia.

Fuente: elaboración propia



Tabla 9. Características de los participantes en el desarrollo del modelo predictivo para aplicar al ingreso.

Variable	Datos faltantes	Total (n = 1686)	Infección (n = 237)	No infección (n = 1449)	p
Edad en años (RIQ) <sup>a</sup>	0	33 (24-47)	37 (25-51)	33 (23-46)	0.023
Sexo femenino (%)	0	1475 (87.5)	210 (88.6)	1265 (87.3)	0.573
Nefritis lúpica (%)	0	1006 (59.7)	161 (67.9)	845 (58.3)	0.005
Diabetes mellitus (%)	0	102 (6.1)	16 (6.8)	86 (5.9)	0.625
Actividad SLEDAI <sup>b</sup> (RIQ)	0	6 (2-12)	10 (2-16)	6 (1-12)	<0.001
Daño SLICC <sup>c</sup> (RIQ)	0	1 (0-2)	2 (0-3)	1 (0-2)	<0.001
Complemento C3 en mg/dl (RIQ)	302 (17.9%)	68.5 (46.4-98)	58.5 (39-87)	70.6 (48-101)	<0.001
Complemento C4 en mg/dl (RIQ)	304 (18%)	10 (5.1-18)	9.9 (4.6-16.7)	10 (5.3-18.2)	0.115
Hemoglobina en g/dl (RIQ)	22 (1.3%)	11.3 (9.7-12.7)	10.4 (8.9-11.9)	11.5 (9.8-12.8)	<0.001
Neutrófilos por $\mu$ l (RIQ)	28 (1.7%)	4536 (2990-6800)	4600 (2995-7080)	4500 (2990-6720)	0.405
Linfocitos por $\mu$ l (RIQ)	49 (2.9%)	1160 (715-1800)	921 (600-1584)	1200 (752-1818)	<0.001
Plaquetas por $10^3$ por $\mu$ l (RIQ)	34 (2%)	239 (165-318)	199 (146-306)	244 (172-320)	<0.001
Proteína C reactiva en mg/dl (RIQ)	306 (18.1%)	1.1 (0.3-3.1)	1.9 (0.5-4.2)	1.0 (0.3-2.9)	<0.001
Creatinina en mg/dl (RIQ)	43 (2.6%)	0.8 (0.7-1.3)	1.0 (0.7-2.6)	0.8 (0.7-1.2)	<0.001
Nitrógeno ureico sanguíneo en mg/dl (RIQ)	116 (6.9%)	17 (12-29)	22 (15-44)	16 (12-27)	<0.001
Proteinuria en muestra aislada en mg/dl (RIQ)	281 (16.7%)	30 (0-300)	125 (25-500)	30 (0-300)	<0.001

Tabla 9. Características de los participantes en el desarrollo del modelo predictivo para aplicar al ingreso. (Continuación)

Esteroides oral mes previo en mg (RIQ)	0	10 (0-15)	10 (0-20)	7.5 (0-15)	0.053
Inmunosupresor previo (%)	0	639 (37.9)	104 (43.9)	535 (36.9)	0.041
Antimalárico mes previo (%)	0	826 (49.0)	99 (41.8)	727 (50.2)	0.016
Esteroides en bolos semana previa en mg (RIQ)	0	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.026
Catéter venoso central al ingreso (%)	0	91 (5.4)	33 (13.9)	58 (4.0)	<0.001
Sonda vesical al ingreso (%)	0	21 (1.3)	8 (3.4)	13 (0.9)	0.001

<sup>a</sup>Rango intercuartílico. <sup>b</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>c</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus.

Fuente: elaboración propia

Se realizó selección de las variables y estimación de coeficientes, por medio de la técnica de penalización LASSO, para cada una de las veinte bases de datos imputadas, utilizando un método adaptativo (Anexo K). Hubo nueve variables que fueron seleccionadas las veinte veces: la edad, el SLEDAI, el SLICC, la hemoglobina, la PCR, el BUN, la dosis de esteroide oral durante el mes previo, el uso reciente de inmunosupresor y el ingreso con acceso venoso central. En la Tabla 11 se muestran los promedios de los coeficientes penalizados con sus respectivos errores estándares no penalizados para las nueve variables seleccionadas.

Tabla 10. Número de participantes y desenlaces por hospital durante la fase de desarrollo de los modelos predictivos.

	HSVF <sup>a</sup>	HPTU <sup>b</sup>	HAMA <sup>c</sup>	Total
No se infectaron	486 (84.7)	421 (89.0)	542 (84.8)	1449 (85.9)
Se infectaron	88 (15.3)	52 (11.0)	97 (15.2)	237 (14.1)
	574	473	639	1686

<sup>a</sup>Hospital San Vicente Fundación. <sup>b</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe. <sup>c</sup>Hospital Alma Máter de Antioquia.

Fuente: elaboración propia

Posteriormente se usaron los coeficientes penalizados de las nueve variables incluidas en el modelo del momento del ingreso para calcular las probabilidades individuales de ocurrencia del evento y establecer las propiedades de calibración y discriminación de este. Prueba de Hosmer Lemeshow  $p = 0.847$ . AUC-ROC 0.75 (0.72-0.78). Ver Figuras 4 y 5.

Tabla 11. Promedios de los coeficientes penalizados con sus respectivos errores estándares no penalizados para las nueve variables seleccionadas durante el desarrollo del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso.

Variable	$\beta$	$\beta$ penalizado	Error estándar
Edad	0.0233142	0.019266	0.0052584
SLEDAI <sup>a</sup>	0.0785339	0.07529	0.0108772
SLICC <sup>b</sup>	0.147665	0.139477	0.053373
Hemoglobina	-0.0623067	-0.03069	0.0330683
Proteína C reactiva	0.0767732	0.069543	0.0179826
Nitrógeno ureico sanguíneo	0.0144599	0.015482	0.0035158
Dosis de esteroide mes previo	0.009886	0.007745	0.0046047
Uso de inmunosupresor mes previo	0.4301198	0.321635	0.1618271
CVC <sup>c</sup> al ingreso	0.9453314	0.874576	0.2803754
Intercepto	-3.938853	-3.939509	0.5073565

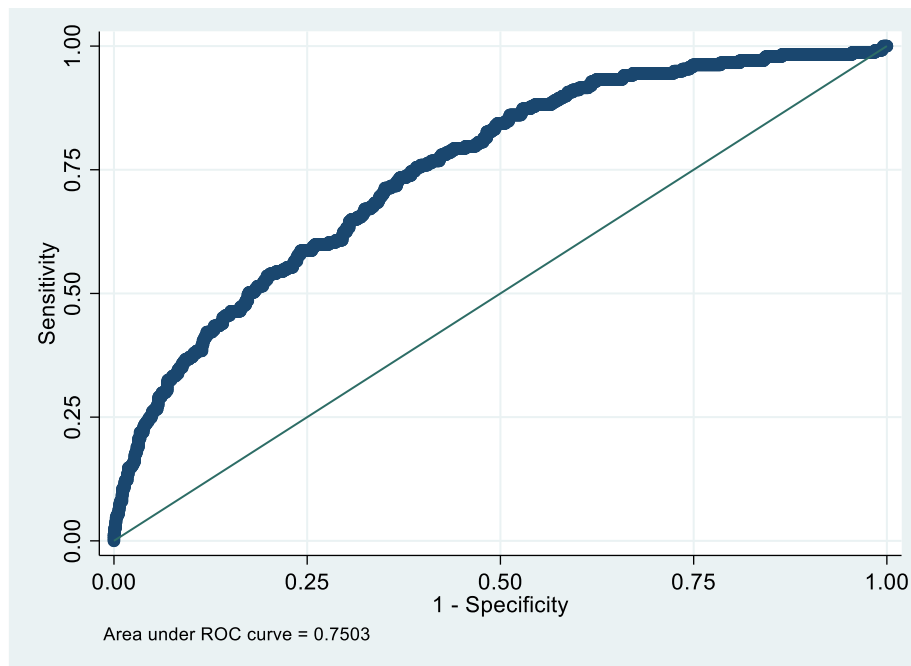
<sup>a</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>b</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. <sup>c</sup>Acceso venoso central.

Fuente: elaboración propia

6.3.3.2 Desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia hospitalaria. De la cohorte inicial incluida se encontró que después de cinco días de estancia 1267 pacientes permanecían en riesgo, es decir, seguían hospitalizados y no habían presentado el desenlace. Entre estos pacientes se presentó el desenlace en 162 casos (12.8%).

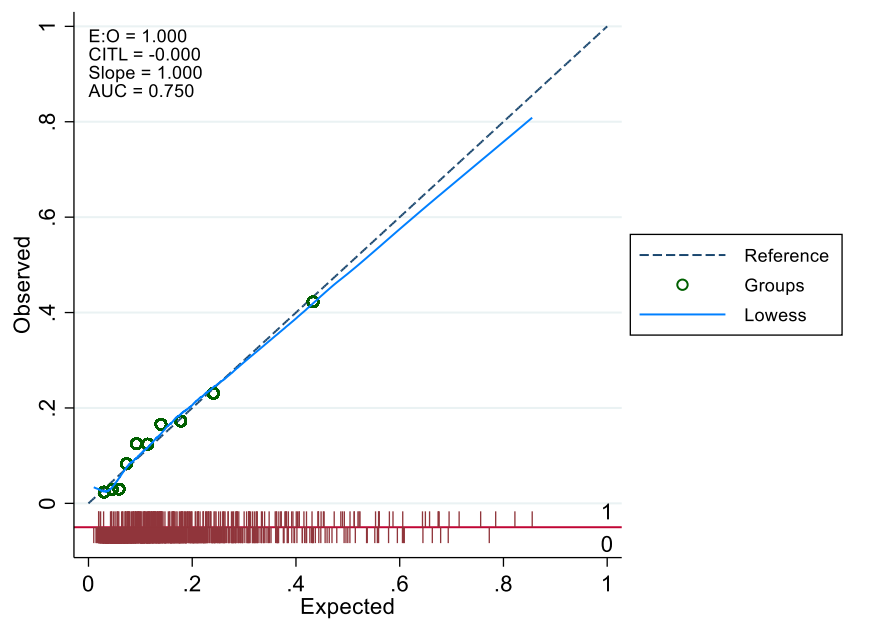
La mediana de los días de estancia fue de 11 (RIQ 8-16) y la mediana de los días desde el ingreso hasta la aparición del desenlace fue de 12 (RIQ 8-16). Las características clínicas, de laboratorio y terapéuticas de esta cohorte remanente se muestran en la Tabla 12. En este caso no hubo datos faltantes.

Figura 4. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso.



Fuente: elaboración propia

Figura 5. Gráfico de calibración durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso.



Fuente: elaboración propia

Tabla 12. Características de los participantes en el desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia.

Variable	Total (n = 1267)	Infección (n = 162)	No infección (n = 1105)	p
Edad en años (RIQ) <sup>a</sup>	33 (23-46)	36 (24-50)	33 (23-46)	0.167
Sexo femenino (%)	1109 (87.5)	147 (90.7)	962 (87.1)	0.185
Actividad SLEDAI <sup>b</sup> (RIQ)	8 (2-13)	10 (3-16)	6 (2-12)	<0.001
Daño SLICC <sup>c</sup> (RIQ)	1 (0-2)	2 (0-3)	1 (0-2)	<0.001
GC <sup>d</sup> oral durante primeros cinco días en mg (RIQ)	16 (5-30)	20 (8-37.5)	15 (5-30)	0.029
GC <sup>d</sup> en bolos durante primeros cinco días en mg (RIQ)	0 (0-500)	0 (0-1000)	0 (0-500)	0.014
Ciclofosfamida durante primeros cinco días en mg (RIQ) Rango 10-90	0 (0-0) 0-625	0 (0-0) 0-750	0 (0-0) 0-550	0.011
Catéter venoso central durante primeros cinco días (%)	123 (9.7)	43 (26.5)	80 (7.2)	<0.001
Sonda vesical durante primeros cinco días (%)	54 (4.3)	22 (13.6)	32 (2.9)	<0.001
Cirugía durante primeros cinco días (%)	50 (3.9)	14 (8.6)	36 (3.3)	0.001
UCI <sup>he</sup> durante primeros cinco días (%)	45 (3.6)	15 (9.3)	30 (2.7)	<0.001

<sup>a</sup>Rango intercuartílico. <sup>b</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>c</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. <sup>d</sup>Glucocorticoide. <sup>e</sup>Unidad de Cuidados Intensivos.

Fuente: elaboración propia

El modelo para aplicar después de 120 horas de estancia tuvo en cuenta las siguientes variables: la edad, el sexo, los puntajes de actividad y de daño, así como las intervenciones realizadas durante los primeros cinco días después del ingreso tales como la dosis del esteroide oral, el esteroide y la ciclofosfamida en bolos, el uso de sonda vesical o un acceso venoso central por al menos 24 horas, la cirugía mayor y la admisión a unidad de cuidados intensivos. Se realizó también un análisis exploratorio incluyendo el riesgo individual estimado por medio del modelo para aplicar al momento del ingreso.

Se realizó selección de variables y estimación de coeficientes por medio de la técnica de penalización LASSO, utilizando un método adaptativo. Hubo siete variables que fueron seleccionadas: la edad, el SLEDAI, el SLICC, la dosis de esteroide oral, el acceso venoso central o la sonda vesical por al menos 24 horas y la cirugía mayor. En la Tabla 13 se muestran los coeficientes penalizados de las siete variables seleccionadas.

Tabla 13. Coeficientes penalizados con sus respectivos errores estándares no penalizados para las siete variables seleccionadas del modelo a las 120 horas.

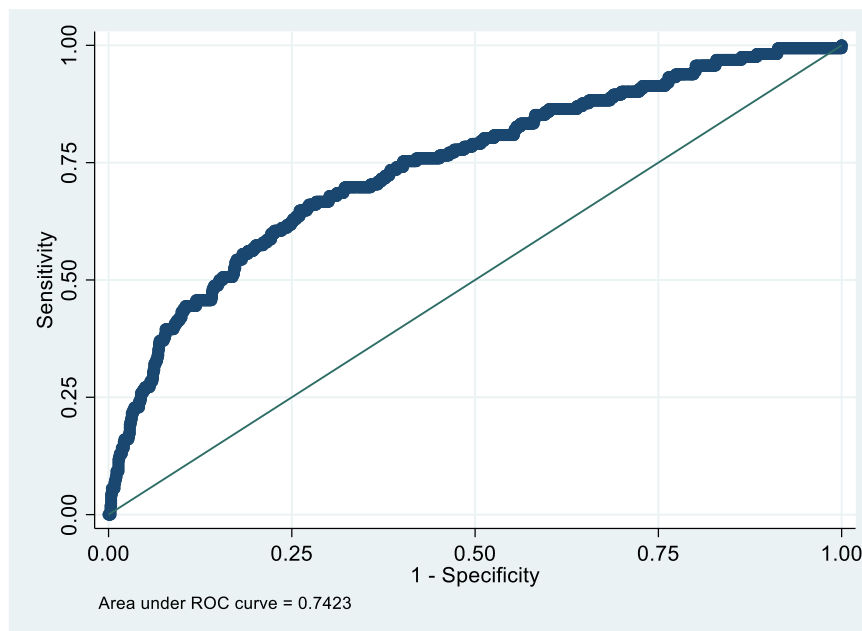
Variable	$\beta$	$\beta$ penalizado	Error estándar
Edad	0.0204489	0.0154469	0.0064449
SLEDAI <sup>a</sup>	0.0679974	0.0604809	0.0126568
SLICC <sup>b</sup>	0.2289749	0.2038001	0.0606196
Esteroide oral	0.0121199	0.0080794	0.0047144
Catéter venoso central	1.15793	1.087299	0.2633657
Sonda vesical	1.115852	1.009017	0.3231574
Cirugía	0.951985	0.6977981	0.3683737
Intercepto	-4.255661	-3.81324	0.3696659

<sup>a</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>b</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus.

Fuente: elaboración propia

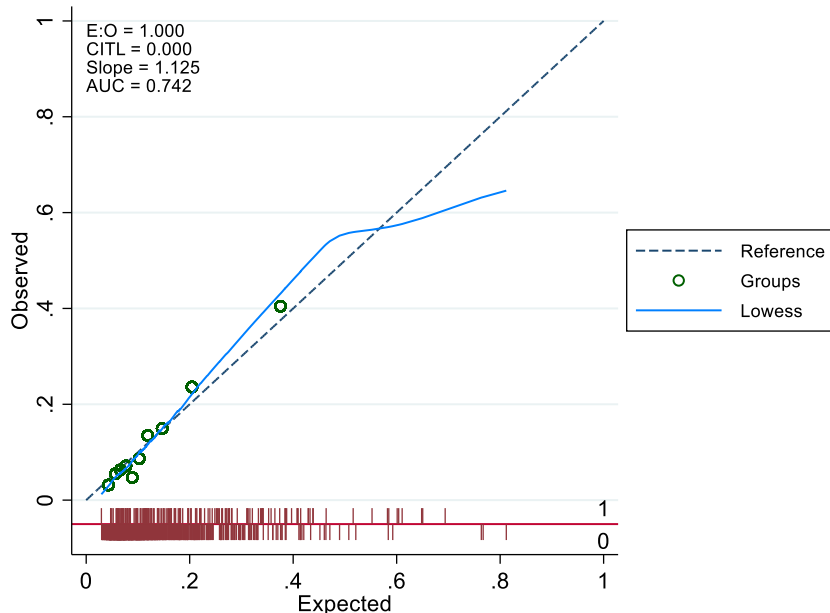
Posteriormente se usaron los coeficientes penalizados de las siete variables incluidas para calcular las probabilidades individuales de ocurrencia del evento y establecer las propiedades de calibración y discriminación de este. Prueba de Hosmer Lemeshow  $p = 0.332$ . AUC-ROC 0.74 (0.70-0.79). Ver Figuras 6 y 7.

Figura 6. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia.



Fuente: elaboración propia

Figura 7. Gráfico de calibración durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia.



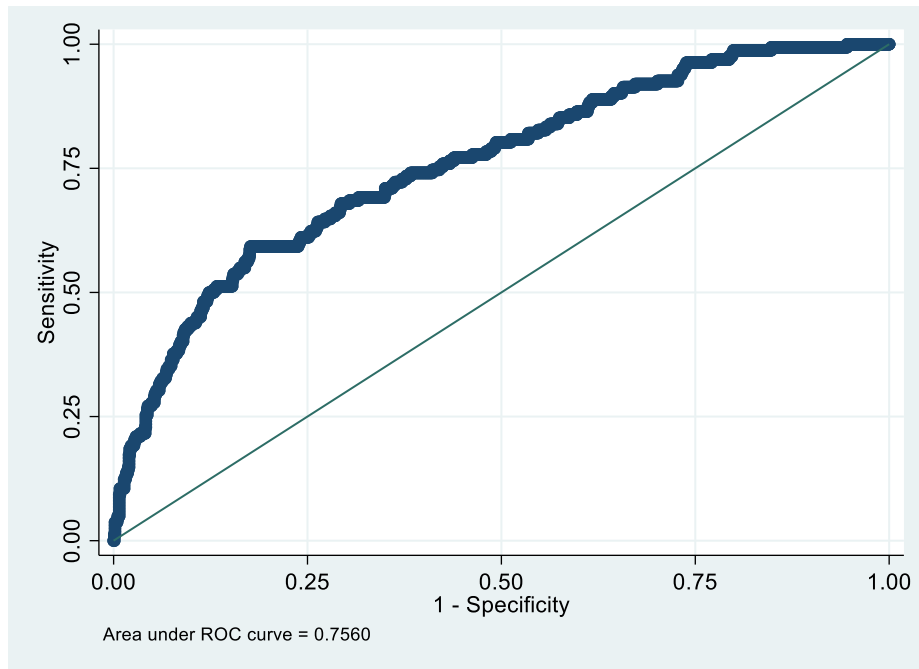
Fuente: elaboración propia

El modelo exploratorio para aplicar después del quinto día de estancia en el cual se incluyó la probabilidad individual del evento calculada al momento del ingreso mostró una capacidad de discriminación similar (AUC-ROC 0.76 (0.72-0.80),  $p=0.256$ ) con una adecuada calibración. Ver Figuras 8, 9 y 10.

6.3.3.3 Desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia hospitalaria. Después de diez días de estancia 577 pacientes permanecían en riesgo, es decir seguían hospitalizados y no habían presentado el desenlace. Entre estos pacientes se observó el desenlace en 76 casos (13.2%). La mediana de estancia fue de 16 días (RIQ 12-22) y la mediana hasta la aparición del desenlace fue de 16 días (RIQ 13-21). Las características clínicas, de laboratorio y terapéuticas de esta cohorte que permanecía en riesgo se muestran en la Tabla 14. Para estas variables no hubo datos faltantes.

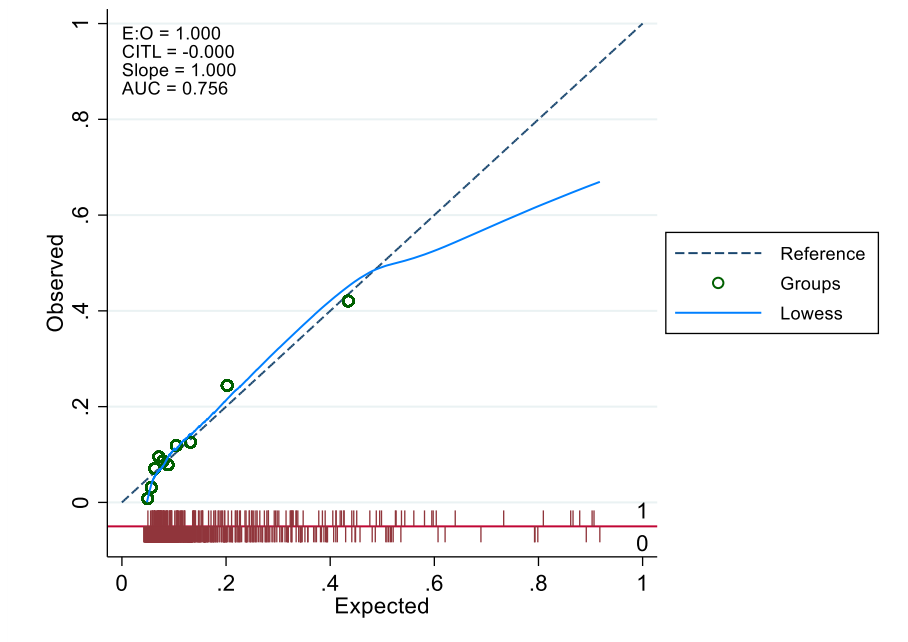
El modelo para aplicar después de 240 horas de estancia tuvo en cuenta las variables: edad, sexo, puntajes de actividad y daño, así como intervenciones realizadas durante los días sexto al décimo tales como dosis de esteroide oral, esteroide y ciclofosfamida en bolos, uso de sonda vesical o acceso venoso central por al menos 24 horas.

Figura 8. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial.



Fuente: elaboración propia

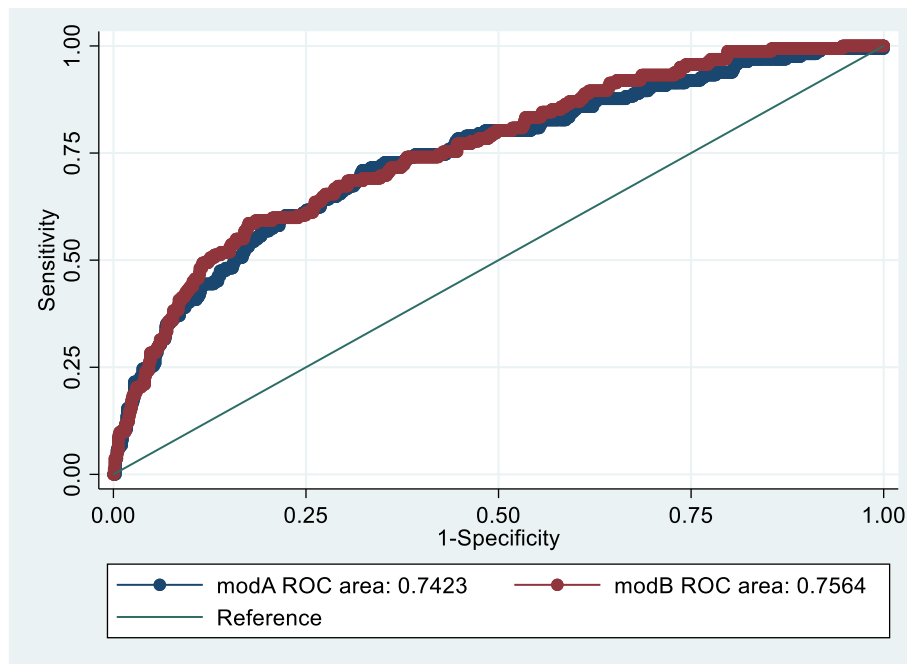
Figura 9. Gráfico de calibración durante la fase de desarrollo del modelo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial.



Fuente: elaboración propia



Figura 10. Comparación de las áreas bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo para aplicar después de 120 horas de estancia con el modelo exploratorio.



\*modA: modelo original. modB: modelo que incluye el riesgo medido al ingreso.

Fuente: elaboración propia

Se realizó selección de variables y estimación de coeficientes por medio de la técnica de penalización LASSO utilizando un método adaptativo. Hubo siete variables que fueron seleccionadas: la edad, el SLEDAI, el SLICC, la dosis de esteroide oral, la dosis de ciclofosfamida en bolos, el uso de un acceso venoso central o de una sonda vesical por al menos 24 horas.

En la Tabla 15 se muestran los coeficientes penalizados con sus respectivos errores estándares no penalizados para las siete variables seleccionadas.

Posteriormente se usaron los coeficientes penalizados de las siete variables incluidas para calcular las probabilidades individuales de ocurrencia del evento y establecer las propiedades de calibración y discriminación de este. Prueba de Hosmer Lemeshow  $p = 0.789$ . AUC-ROC 0.73 (0.67-0.79). Ver Figuras 11 y 12.

Tabla 14. Características de los participantes en el desarrollo del modelo a las 240 horas.

Variable	Total (n = 577)	Infección (n = 76)	No infección (n = 501)	p
Edad en años (RIQ) <sup>a</sup>	33 (24-48)	37.5 (25-52)	33 (24-47)	0.155
Sexo femenino (%)	515 (89.3)	69 (90.8)	446 (89.0)	0.643
Actividad SLEDAI <sup>b</sup> (RIQ)	8 (4-14)	10 (2.5-15)	8 (4-14)	0.485
Daño SLICC <sup>c</sup> (RIQ)	1 (0-2)	2 (1-3)	1 (0-2)	<0.001
GC <sup>d</sup> oral durante días 6 a 10 en mg (RIQ)	30 (10-50)	33 (15-50)	30 (10-50)	0.087
GC <sup>d</sup> en bolos durante días 6 a 10 en mg (RIQ)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.512
Rango 10-90	0-500	0-750	0-500	
CFM <sup>e</sup> durante días 6 a 10 en mg (RIQ)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.455
Rango 10-90	0-630	0-500	0-670	
CVC <sup>f</sup> durante días 6 a 10 (%)	69 (12.0)	25 (32.9)	44 (8.8)	<0.001
SV <sup>g</sup> durante días 6 a 10 (%)	17 (2.9)	6 (7.9)	11 (2.2)	0.006

<sup>a</sup>Rango intercuartílico. <sup>b</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>c</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. <sup>d</sup>Glucocorticoide. <sup>e</sup>Ciclofosfamida. <sup>f</sup>Catéter venoso central. <sup>g</sup>Sonda vesical.

Fuente: elaboración propia

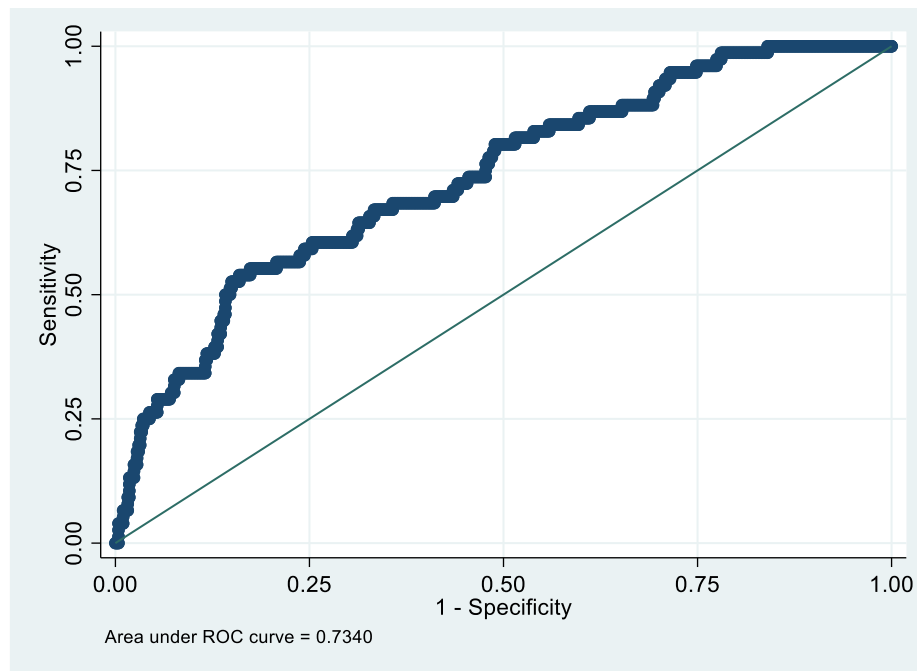
Tabla 15. Coeficientes penalizados con sus respectivos errores estándares no penalizados para las siete variables seleccionadas del modelo a las 240 horas.

Variable	$\beta$	$\beta$ penalizado	Error estándar
Edad	0.0145598	0.013774	0.009087
SLEDAI <sup>a</sup>	0.0356955	0.0338635	0.0191375
SLICC <sup>b</sup>	0.2681902	0.2651504	0.0813891
Esteroides oral entre días 6 y 10	0.0149655	0.0146179	0.0069019
Ciclofosfamida entre días 6 y 10	-0.0006467	-0.0005669	0.0005959
Catéter venoso central	1.160007	1.157426	0.3356188
Sonda vesical	0.7103757	0.6811531	0.5854461
Intercepto	-3.895187	-3.833744	0.5498778

<sup>a</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>b</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus.

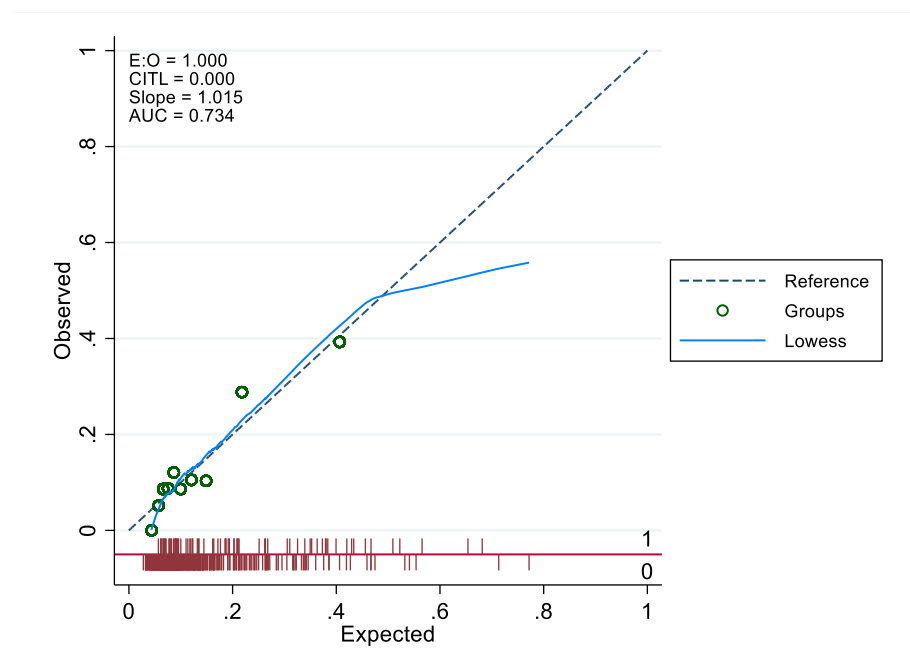
Fuente: elaboración propia

Figura 11. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia.



Fuente: elaboración propia

Figura 12. Gráfico de calibración durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia.



Fuente: elaboración propia

6.3.4 Validación interna de los modelos desarrollados. La validación interna realizada mediante procedimiento de remuestreo mostró estabilidad de todos los coeficientes seleccionados para el modelo del momento del ingreso y el modelo para aplicar después de 120 horas de estancia. En el caso del modelo para aplicar después de 240 horas de

Tabla 16. Evaluación del probable sobreajuste y optimismo del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso.

Rendimiento aparente

		[Intervalo de confianza 95%]		
<i>Total:</i>				
Brier ajustado (%)	=	11.9		
<i>Discriminación:</i>				
Estadístico C	=	0.750	0.717	0.782
<i>Calibración:</i>				
Relación E:0	=	1.000		
CITL	=	-0.000	-0.147	0.147
Pendiente	=	1.000	0.841	1.159

Rendimiento durante el remuestreo (ajustado por optimismo)

Número de replicaciones: 500

		[Remuestreo IC 95%]		
<i>Total:</i>				
Brier ajustado (%)	=	10.6		
<i>Discriminación:</i>				
Estadístico C	=	0.742	0.709	0.775
<i>Calibración:</i>				
E:0 relación	=	0.995	0.876	1.117
CITL	=	0.004	-0.152	0.170
Pendiente	=	0.956	0.823	1.121

Factores de Contracción

Heurística = 0.949

Por remuestreo = 0.956

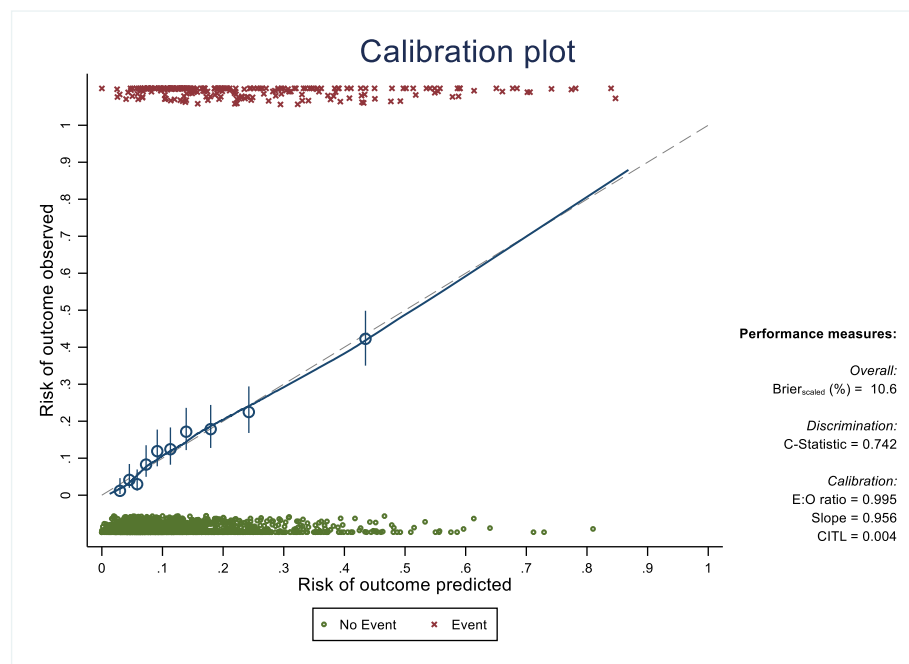
Fuente: elaboración propia

hospitalización se observó inestabilidad de los coeficientes de las variables edad, SLEDAI, dosis de ciclofosfamida y uso de sonda vesical durante los días sexto a décimo.

La validación interna sugirió la presencia de mínimo sobreajuste de los modelos a los datos de la cohorte de desarrollo en los tres casos. El rendimiento observado durante el remuestreo fue muy parecido al rendimiento aparente para cada uno de los tres modelos construidos. La discriminación fue prácticamente igual en los tres casos con diferencias menores al 2% en las áreas bajo la curva ROC (aparente vs observado de 0.75 vs 0.74; 0.74 vs 0.73; y 0.73 vs 0.71, respectivamente).

La pendiente y el intercepto en los gráficos de calibración sugirieron muy buena calibración para el modelo del ingreso y el modelo para usar después de 120 horas de estancia, con diferencias menores al 5% entre lo observado y lo predicho. Por el contrario, la calibración del tercer modelo pareció subóptima con un mayor desajuste de la curva hacia los extremos. Ver Tablas 16, 17 y 18, con su respectiva Figura 13,14 y 15.

Figura 13. Gráfico de calibración durante la validación interna del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso.



Fuente: elaboración propia

Tabla 17. Evaluación del probable sobreajuste y optimismo del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia.

Rendimiento aparente

		[Intervalo de confianza 95%]		
<i>Total:</i>				
Brier ajustado (%)	=	11.3		
<i>Discriminación:</i>				
Estadístico C	=	0.742	0.699	0.785
<i>Calibración:</i>				
Relación E:0	=	1.000		
CITL	=	-0.000	-0.175	0.175
Pendiente	=	1.000	0.809	1.191

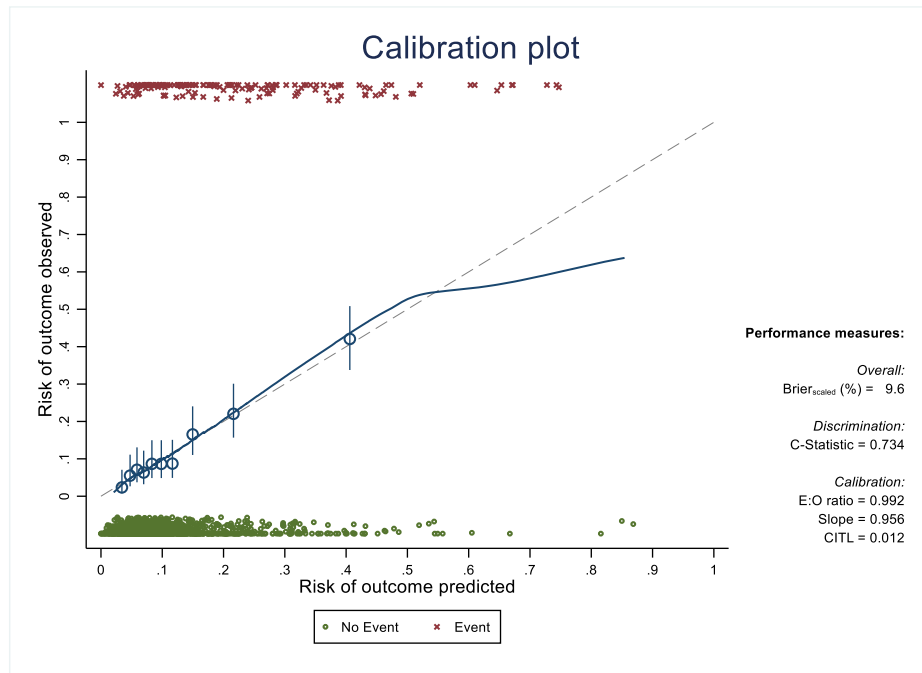
Rendimiento durante el remuestreo (ajustado por optimismo)

Número de replicaciones: 500

		[Remuestreo IC 95%]		
<i>Total:</i>				
Brier ajustado (%)	=	9.6		
<i>Discriminación:</i>				
Estadístico C	=	0.734	0.693	0.777
<i>Calibración:</i>				
E:0 relación	=	0.992	0.852	1.141
CITL	=	0.012	-0.177	0.204
Pendiente	=	0.956	0.776	1.189
<b>Factores de Contracción</b>				
Heurística	=	0.940		
Por remuestreo	=	0.956		

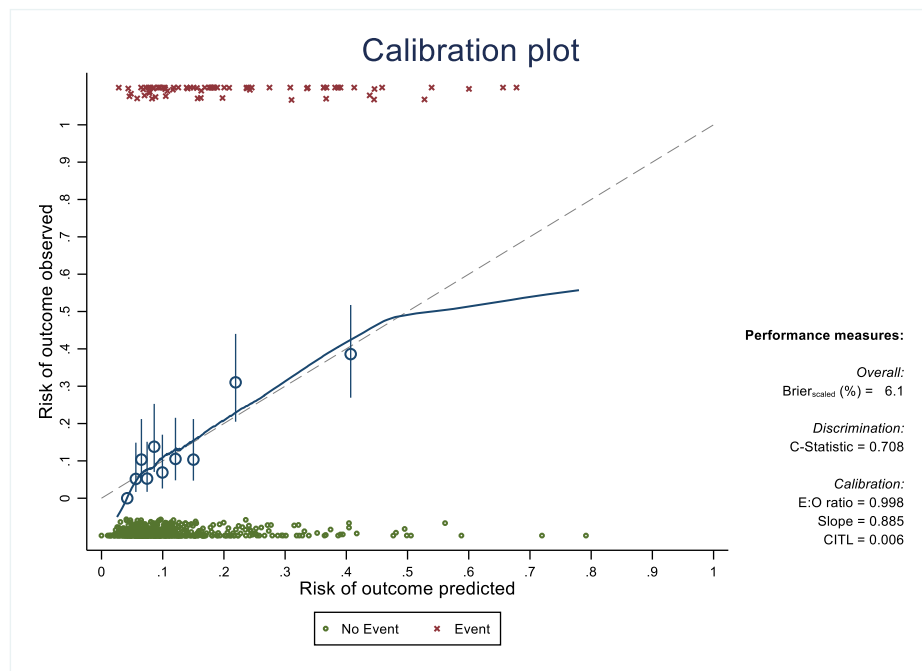
Fuente: elaboración propia

Figura 14. Gráfico de calibración durante la validación interna del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia.



Fuente: elaboración propia

Figura 15. Gráfico de calibración durante la validación interna del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia.



Fuente: elaboración propia

Tabla 18. Evaluación del probable sobreajuste y optimismo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia.

Rendimiento aparente

---

			[Intervalo de confianza 95%]	
<i>Total:</i>				
Brier ajustado (%)	=	9.7		
<i>Discriminación:</i>				
Estadístico C	=	0.734	0.673	0.794
<i>Calibración:</i>				
Relación E:0	=	1.000		
CITL	=	-0.000	-0.255	0.255
Pendiente	=	1.000	0.711	1.289

---

Rendimiento durante el remuestreo (ajustado por optimismo)

Número de replicaciones: 500

---

			[Remuestreo IC 95%]	
<i>Total:</i>				
Brier ajustado (%)	=	6.1		
<i>Discriminación:</i>				
Estadístico C	=	0.708	0.645	0.768
<i>Calibración:</i>				
E:0 relación	=	0.998	0.796	1.205
CITL	=	0.006	-0.248	0.292
Pendiente	=	0.885	0.642	1.247

---

Factores de Contracción

Heurística	=	0.857		
Por remuestreo	=	0.885		

Fuente: elaboración propia



6.3.5 Discusión. Se construyeron tres modelos de predicción clínica de la probabilidad de sufrir una infección bacteriana adquirida en el hospital en pacientes con LES que ingresaron por una causa diferente a una infección. Los modelos desarrollados utilizan variables simples fácilmente disponibles para estimar el riesgo de un desenlace grave como lo es una infección bacteriana en un paciente inmunodeficiente por la propia enfermedad o por el tratamiento de la misma. Los modelos fueron sometidos a validación interna en los mismos datos de desarrollo.

Se consideró estimar el riesgo de infección bacteriana, que suele ser variable, en tres momentos diferentes, dado que durante la estancia se suman factores de riesgo adicionales. Los momentos establecidos para la aplicación de cada modelo fueron al momento del ingreso y después de 120 y de 240 horas de estancia, en caso de que el paciente permaneciera hospitalizado y no hubiese sufrido el desenlace de interés.

Para el primer modelo desarrollado se seleccionaron las siguientes variables: la edad, el SLEDAI, el SLICC, la hemoglobina, la PCR, el BUN, la dosis de esteroide oral durante el mes previo, el uso reciente de inmunosupresor y el ingreso con acceso venoso central. La evaluación de las propiedades de este primer modelo utilizando los coeficientes penalizados mostró una capacidad de discriminación mediante área debajo de la curva ROC de 0.75 (0.72-0.78) y una aparente buena calibración mediante prueba estadística e inspección visual gráfica. En general esta capacidad de discriminación se considera buena (183).

En nuestra búsqueda sistemática de la literatura no encontramos ningún modelo validado que resolviera esta pregunta específica sobre infecciones bacterianas adquiridas en el hospital. El único antecedente es un modelo desarrollado por nuestro grupo con menor muestra y varias limitaciones metodológicas que se trataron de corregir en esta ocasión (32,45). En dicho trabajo se reportó una AUC-ROC de 0.74 (IC 95% 0.69-0.80).

Durante una actualización de la búsqueda sistemática se identificó solamente un nuevo modelo predictivo de pronóstico de infección en pacientes con LES (101). El modelo reportado incluyó un bajo número de participantes y de desenlaces, un horizonte temporal muy amplio, un desenlace a predecir muy heterogéneo, así como técnicas de análisis estadístico que tienden a incrementar el sobreajuste y el optimismo de los modelos construidos. Se encuentra además un pobre reporte de las características generales de los pacientes, del diseño y de algunas medidas básicas de rendimiento. Este nuevo modelo encontrado no permite resolver tampoco nuestra pregunta de investigación (101).

Con relación al desarrollo del siguiente modelo (para aplicar después de 120 horas de estancia) se seleccionaron las siguientes variables: la edad, el SLEDAI, el SLICC, la dosis de esteroide oral, el acceso venoso central o la sonda vesical por al menos 24 horas y una cirugía mayor. La capacidad de discriminación se estimó en 0.74 (IC 95% 0.70-0.79), sin embargo, la curva de calibración muestra un leve incremento en la pendiente sugiriendo una mayor frecuencia de eventos observados con respecto a los esperados. Esto indica la necesidad de adaptar o actualizar el modelo durante las posteriores validaciones externas.

Para este momento de actualización del riesgo (luego de 120 horas) se exploró un modelo alternativo que incluyó el logit del riesgo evaluado al momento del ingreso más las otras variables de las intervenciones realizadas durante esos primeros cinco días. Este modelo exploratorio mostró una aceptable calibración, sin embargo, no ofreció diferencias significativas respecto a la discriminación.

Respecto al desarrollo del tercer modelo propuesto (para aplicar después de 240 horas de estancia) se seleccionaron las siguientes variables: la edad, el SLEDAI, el SLICC, la dosis de esteroide oral, la dosis de ciclofosfamida en bolos, haber estado expuesto a un acceso venoso central o sonda vesical por al menos 24 horas entre el sexto y el décimo día. La capacidad de discriminación de este tercer modelo se estimó en 0.73 (IC 95% 0.67-0.79), sin embargo, al igual que con el segundo modelo, la curva de calibración mostró un leve incremento en la pendiente sugiriendo una mayor frecuencia de eventos observados con respecto a los esperados. Esto indicaría también la necesidad de adaptar o actualizar el modelo durante las posteriores validaciones externas.

Una limitación importante durante el desarrollo de este modelo para aplicar después de 10 días de hospitalización es la drástica reducción en el tamaño de muestra disponible (34% de la cohorte inicial), dado que para ese momento la mayor parte de los pacientes ha egresado o ya ha sufrido el desenlace de interés. A pesar de ello, los resultados parecen todavía consistentes con los dos modelos anteriores, al menos en la capacidad de discriminación. Es de resaltar también que la relación entre el número de desenlaces y el número de variables predictoras consideradas en el desarrollo de este tercer modelo permaneció cerca de diez (8.4), como ha sido recomendado ampliamente.

La validación interna efectuada mediante técnica de remuestreo mostró estabilidad de todos los coeficientes de los primeros dos modelos e inestabilidad de varios coeficientes de las variables incluidas en el tercer modelo. El rendimiento aparente y observado fue

prácticamente igual en los tres casos con áreas bajo la curva ROC muy similares. La calibración pareció apropiada para los primeros dos modelos y subóptima para el tercero.

Durante la última etapa de esta investigación se llevó a cabo una validación externa multicéntrica de todos los modelos desarrollados utilizando los respectivos coeficientes penalizados.

En el anexo L se presenta un archivo en Excel con dos calculadoras de riesgo de infección bacteriana adquirida en el hospital para pacientes con LES para aplicar al momento del ingreso y la segunda para aplicar y actualizar el riesgo después de cinco días de estancia hospitalaria. Ambas calculadoras ofrecen adicionalmente los intervalos de confianza de cada predicción basados en los estimados más conservadores propuestos.

## 6.4 CUARTA ETAPA: VALIDACIÓN EXTERNA DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DEL RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL

6.4.1 Generalidades. La última etapa de esta tesis consistió en llevar a cabo una validación externa de los modelos predictivos previamente construidos y validados internamente durante la tercera etapa. Dicha validación externa incluyó pacientes nuevos de los mismos tres hospitales donde se desarrolló el modelo, es decir validación temporal, así como pacientes de otros siete hospitales diferentes de Colombia, es decir validación geográfica. Los pacientes incluidos y la metodología de esa etapa fueron los siguientes:

6.4.1.1 Diseño del estudio y participantes. Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, llevado a cabo en cinco hospitales de la ciudad de Medellín, incluyendo los tres hospitales donde se desarrollaron los modelos, junto con otros siete hospitales diferentes del resto del país (Rionegro, Bogotá, Cali y Cartagena).

Criterios de inclusión: fue elegible para ingresar a la cohorte todo paciente de cualquier edad y sexo, con diagnóstico de LES prevalente o *de novo* que hubiera ingresado al servicio de hospitalización de los centros incluidos por una causa diferente a infección. Se verificó en cada caso que no existiera un diagnóstico de infección durante las primeras 72 horas de ingreso. Si el paciente hubiera ingresado por sospecha de infección, pero esta finalmente se hubiera descartado, el paciente fue incluido en el estudio si no recibió ninguna dosis de antibiótico durante la primera semana de estancia. Criterios de exclusión: recibir tratamiento antibiótico en las primeras 48 horas de ingreso, duración de la hospitalización menor de 72 horas.

Criterios diagnósticos: para el diagnóstico de LES se usaron los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1982 (173) actualizados en 1997 (174), así como los criterios SLICC (184). Fue incluida solo la primera hospitalización de cada paciente.

6.4.1.2 Predictores. Se midieron las mismas variables independientes predictoras de acuerdo con la definición y la escala de medición usadas durante la construcción de los modelos predictivos en la base de datos de desarrollo. Se analizó la distribución de cada variable en la base de datos de desarrollo y de validación. Cuando los datos de la base de validación mostraban poco ajuste a las distribuciones originales, se consideró modelar

cada variable en forma diferente por medio de transformaciones matemáticas. Se decidió en cada caso cuál modelo se ajustaba mejor a los datos de la cohorte de validación por medio de la comparación del área bajo la curva ROC.

6.4.1.3 Desenlace. Se usó la misma definición del desenlace empleada en la cohorte de desarrollo del modelo. Dicho desenlace fue el diagnóstico de infección bacteriana intrahospitalaria entre el día 3 y el día 30 de hospitalización. Se definió como infección bacteriana intrahospitalaria a toda infección que haya sido confirmada por cualquier aislamiento microbiológico bacteriano o en ausencia de éste que haya sido diagnosticada por los médicos tratantes con base en síntomas, signos, laboratorios o imágenes; que requiriera el uso de antibióticos intravenosos y que fuera diagnosticada 48 horas después del ingreso hospitalario en ausencia de sospecha de que se estuviera incubando durante este lapso. El desenlace usado en las fases de desarrollo y de validación fue un desenlace dicotómico consistente en la ocurrencia de infección en cualquier momento durante los días 3 y 30 de hospitalización.

6.4.1.4 Tamaño de muestra. Aunque no existen reglas específicas para determinar el tamaño de muestra para los estudios de validación externa, sí existen algunos parámetros de referencia importantes. Se ha planteado por medio de estudios de simulación que un estudio de validación externa debería contar con al menos 100 eventos y 100 no-eventos (185). Por otro lado, se ha sugerido que el tamaño de muestra depende especialmente del número de desenlaces por variable independiente incluida en el modelo, así el tamaño de muestra final dependerá del número total de variables incluidas y de la prevalencia del desenlace de interés. Finalmente, los teóricos de los modelos de predicción han reportado diferentes ecuaciones y tablas para aproximarse al tamaño de muestra ideal dependiendo del poder deseado y la frecuencia del evento de interés (53). Teniendo en mente todas estas recomendaciones, definimos un tamaño de muestra mínimo de 1000 pacientes, para contar así con al menos 100 desenlaces de infección bacteriana, suponiendo una frecuencia del desenlace de tan solo el 10%. Suponiendo una frecuencia del desenlace similar a la fase de desarrollo (14%) se requerirían 700 pacientes para contar con alrededor de 100 desenlaces. Con este tamaño de muestra tendríamos teóricamente un poder del 80% para detectar reducciones del 5% en los estadísticos C de los modelos durante su validación externa (53).

## 6.4.2 Plan de análisis

6.4.2.1 Prevención y manejo de datos faltantes. Inicialmente se exploró la base de datos para detectar posibles errores y datos extremos, así como para detectar la forma de

distribución de las variables continuas y considerar posibles alternativas de modelamiento. Cada dato ausente fue verificado y cuando estuvo disponible fue completado a partir de los registros clínicos. Se hizo seguimiento durante la estancia de cada paciente hospitalizado para verificar la completitud y la calidad de la información de las variables descriptivas, los predictores basales medidos al ingreso, los eventos intrahospitalarios considerados como predictores y la ocurrencia y verificación del desenlace en estudio. Los datos realmente faltantes fueron imputados. La imputación se hizo por medio de técnicas de imputación múltiple de manera similar a como se describió en la etapa 3 (53,163).

6.4.2.2 Verificación de supuestos y manejo de variables continuas. Para las variables continuas se verificaron los supuestos de linealidad y de monotonía. Las variables continuas fueron modeladas en principio de la misma manera como se definió para cada una de ellas en la base de datos de desarrollo del modelo.

6.4.2.3 Diferencias entre las bases de datos de desarrollo y de validación externa. Se presentaron en forma detallada las características de los pacientes de las bases de datos de desarrollo y de validación, resaltando las diferencias que fueron observadas.

6.4.2.4 Ajustes y modificaciones del modelo: se exploraron modelos alternativos con diferentes combinaciones de las variables predictoras, incluyendo posibles términos de interacción y diferentes puntos de corte de las variables continuas. También se exploraron modelos para aplicar luego de 120 horas de estancia que incluyeron la información del modelo aplicado al momento de la admisión; así mismo, se exploraron posibles transformaciones matemáticas de variables continuas que parecieron ajustarse mejor a la distribución de cada una de ellas. Se evaluaron los criterios de información de Akaike, así como las propiedades de calibración y discriminación de cualquier modelo alternativo que fuera considerado.

6.4.2.5 Desempeño de cada modelo. Se evaluó en la nueva población incluida la calibración de los diferentes modelos por métodos gráficos (curvas de calibración). La discriminación se cuantificó por medio del estadístico C. Se realizó también un análisis de la aparente utilidad clínica de cada modelo por medio del análisis de la curva de decisión. Se utilizaron los mismos procedimientos descritos en la etapa 3.

6.4.2.6 Presentación de los modelos. Se están diseñando diferentes opciones de presentación como escalas de puntaje o nomogramas, así como una aplicación web para que el usuario pueda estimar el riesgo de que el paciente presente el desenlace dependiendo de los diferentes momentos definidos para la predicción (al momento del ingreso y luego de 120 horas de estancia), buscando un balance entre calidad de la predicción y facilidad de su implementación en un formato amigable para el usuario final.

6.4.3 Resultados. Para el proceso de validación externa se invitó a catorce centros hospitalarios en Colombia de los cuales finalmente participaron diez. Ver Tabla 19. La invitación fue rechazada o ignorada en las siguientes instituciones: Hospital Universitario del Caribe (Cartagena), Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá), Hospital San Vicente Fundación de Rionegro, (Rionegro) y Hospital Universitario San José, (Popayán).

Para intentar mejorar el alcance de la validez externa de los modelos en estudio se contactó a los autores principales de diversas publicaciones sobre infecciones en lupus que utilizaron bases de datos latinoamericanas, europeas y chinas (16,186,187), sin embargo, la respuesta fue ausente o negativa en todos los casos. Los hospitales incluidos fueron instituciones de segundo o de tercer nivel de complejidad de cinco ciudades de Colombia (Bogotá, Medellín, Cali, Cartagena y Rionegro). Finalmente se logró incluir 531 pacientes elegibles para la fase de validación externa. La proporción de participantes y la frecuencia del desenlace de interés por centro se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Número de participantes y frecuencia del desenlace por centro hospitalario incluido durante la fase de validación externa.

Hospital (ciudad)	Participantes	Desenlaces (%)
HAMA <sup>a</sup> (Medellín)	94	14 (14.9)
HSVF <sup>b</sup> (Medellín)	92	14 (15.2)
HPTU <sup>c</sup> (Medellín)	94	17 (18.1)
Clínica Universitaria Colombia (Bogotá)	101	15 (14.9)
Clínica SOMER (Rionegro)	58	15 (25.9)
Clínica Imbanaco (Cali)	50	4 (8)
CUB <sup>d</sup> (Medellín)	19	2 (10.5)
HUV <sup>e</sup> (Cali)	9	0 (0)
Hospital Serena del Mar (Cartagena)	8	2 (25)
Clínica El Rosario (Medellín)	6	1 (16.7)
Total	531	84 (15.8)

<sup>a</sup>Hospital Alma Máter de Antioquia. <sup>b</sup>Hospital San Vicente Fundación. <sup>c</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe. <sup>d</sup>Clínica Universitaria Bolivariana. <sup>e</sup>Hospital Universitario del Valle.

Fuente: elaboración propia

6.4.3.1 Validación externa del modelo predictivo para aplicar al momento de la admisión hospitalaria. Las características generales de los pacientes se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20. Características de los participantes en la validación externa del modelo al ingreso.

Variable	Datos faltantes	Total (n = 531)	Infección (n = 84)	No infección (n = 447)	p
Edad en años (RIQ) <sup>a</sup>	0	32 (25-44)	32 (24-46)	33 (25-43)	0.876
Sexo femenino (%)	0	449 (84.6)	72 (85.7)	377 (84.3)	0.749
Nefritis lúpica (%)	0	323 (60.8)	57 (67.9)	266 (59.5)	0.150
Diabetes mellitus (%)	0	24 (5.4)	4 (4.8)	28 (5.3)	0.819
Actividad SLEDAI <sup>b</sup> (RIQ)	0	10 (4-14)	12 (7-16)	8 (4-14)	0.001
Daño SLICC <sup>c</sup> (RIQ)	0	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	0.156
Complemento C3 en mg/dl (RIQ)	32 (6%)	70 (45-92)	63 (39-82)	71 (46-94)	0.070
Complemento C4 en mg/dl (RIQ)	31 (5.8%)	10 (5.3-17.9)	10.7 (5.4-17.4)	10 (5.2-18)	0.647
Hemoglobina en g/dl (RIQ)	0	10.9 (9-12.2)	10.2 (8.7-11.7)	11 (9.1-12.2)	0.006
Neutrófilos por $\mu$ l (RIQ)	12 (2.3%)	4310 (2660-6400)	5070 (3030-8550)	4200 (2630-6000)	0.014
Linfocitos por $\mu$ l (RIQ)	12 (2.3%)	1030 (700-1590)	800 (550-1625)	1090 (700-1584)	0.020
Plaquetas por $10^3$ por $\mu$ l (RIQ)	12 (2.3%)	238 (150-311)	197 (128-295)	243 (157-312)	0.078
Proteína C reactiva en mg/dl (RIQ)	70 (13.2%)	1.3 (0.5-3.6)	2.4 (1-5.1)	1.1 (0.4-3.3)	<0.001
Creatinina en mg/dl (RIQ)	7 (1.7%)	0.9 (0.7-1.6)	1.0 (0.7-2.1)	0.9 (0.7-1.5)	0.429
Nitrógeno ureico sanguíneo en mg/dl (RIQ)	24 (4.5%)	19 (14-34)	24 (13-45)	19 (14-33)	0.071
Proteinuria en muestra aislada en mg/dl (RIQ)	67 (12.6%)	75 (0-300)	100 (25-300)	30 (0-300)	0.180



Tabla 20. Características de los participantes en la validación externa del modelo al ingreso. (Continuación)

Esteroides oral mes previo en mg (RIQ)	0	5 (0-15)	5 (0-18)	5 (0-15)	0.796
Inmunosupresor previo (%)	0	217 (40.9)	36 (42.9)	181 (40.5)	0.686
Antimalárico mes previo (%)	0	254 (47.8)	35 (41.7)	219 (49)	0.217
Esteroides en bolos semana previa en mg (RIQ)	0	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.004
Rango 10-90		0 (0-0)	0 (0-500)	0 (0-0)	
Catéter venoso central al ingreso (%)	0	26 (4.9)	10 (11.9)	16 (3.6)	0.001
Sonda vesical al ingreso (%)	0	16 (3)	9 (10.7)	7 (1.6)	<0.001

<sup>a</sup>Rango intercuartílico. <sup>b</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>c</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus.

Fuente: elaboración propia

La mediana de la edad de los participantes fue de 32 años con un rango intercuartílico (RIQ) de 25-44. El 84.6% eran mujeres y un 60.8% tenía historia de nefritis lúpica. La mediana del puntaje de actividad SLEDAI fue de 10 RIQ (4-14) y la mediana del puntaje de daño SLICC fue de 1 RIQ (0-2). Otras características clínicas, de laboratorio y terapéuticas se muestran en la Tabla 20. Se incluye también la frecuencia de datos faltantes. La mediana de los días de estancia fue de 10 (RIQ 7-17). En la Tabla 21 se muestran algunas características generales comparativas entre las poblaciones de desarrollo y de validación externa de los modelos predictivos. En las Tablas 22 y 23 se muestran las infecciones bacterianas diagnosticadas y los microorganismos aislados en ambas cohortes, respectivamente.

Se realizó imputación de datos faltantes para aquellas variables con porcentaje de pérdidas menor del 20%. Se utilizó el mismo modelo de imputación definido durante la fase de desarrollo. Posteriormente, para cada individuo se calculó la probabilidad del desenlace utilizando los coeficientes penalizados y sus errores estándar no penalizados de las variables seleccionadas en los modelos obtenidos durante la etapa de desarrollo. Posteriormente se calculó el desempeño de cada modelo por medio de la evaluación de las propiedades de discriminación, calibración y análisis de curva de decisión.

Tabla 21. Distribución comparativa de predictores y desenlace entre las cohortes de desarrollo y de validación externa.

Variable	Desarrollo (n = 1686)	Validación (n = 531)
Edad en años (RIQ) <sup>a</sup>	33 (24-47)	32 (25-44)
Sexo femenino (%)	1475 (87.5)	449 (84.6)
Nefritis lúpica (%)	1006 (59.7)	323 (60.8)
Diabetes mellitus (%)	102 (6.1)	24 (5.4)
Actividad SLEDAI <sup>b</sup> (RIQ)	6 (2-12)	10 (4-14)
Daño SLICC <sup>c</sup> (RIQ)	1 (0-2)	1 (0-2)
Complemento C3 en mg/dl (RIQ)	68.5 (46.4-98)	70 (45-92)
Complemento C4 en mg/dl (RIQ)	10 (5.1-18)	10 (5.3-17.9)
Hemoglobina en g/dl (RIQ)	11.3 (9.7-12.7)	10.9 (9-12.2)
Neutrófilos por $\mu$ l (RIQ)	4536 (2990-6800)	4310 (2660-6400)
Linfocitos por $\mu$ l (RIQ)	1160 (715-1800)	1030 (700-1590)
Plaquetas por $10^3$ por $\mu$ l (RIQ)	239 (165-318)	238 (150-311)
Proteína C reactiva en mg/dl (RIQ)	1.1 (0.3-3.1)	1.3 (0.5-3.6)
Creatinina en mg/dl (RIQ)	0.8 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.6)
Nitrógeno ureico sanguíneo en mg/dl (RIQ)	17 (12-29)	19 (14-34)
Proteinuria en muestra aislada en mg/dl (RIQ)	30 (0-300)	75 (0-300)
Esteroides oral mes previo en mg (RIQ)	10 (0-15)	5 (0-15)
Inmunosupresor previo (%)	639 (37.9)	217 (40.9)
Antimalárico mes previo (%)	826 (49.0)	254 (47.8)
Esteroides en bolos semana previa en mg (RIQ)	0 (0-0)	0 (0-0)
Rango 10-90	0 (0-0)	0 (0-0)
Catéter venoso central al ingreso (%)	91 (5.4)	26 (4.9)
Sonda vesical al ingreso (%)	21 (1.3)	16 (3)
Días de estancia (RIQ)	9 (6-15)	10 (7-17)
Desenlace infección (%)	237 (14.1)	83 (15.6)

<sup>a</sup>Rango intercuartílico. <sup>b</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>c</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus.

Fuente: elaboración propia

Durante la etapa de validación externa se observó una discriminación del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso de 0.68 (IC 95%, 0.62-0.74). El gráfico de calibración muestra una pendiente disminuida, especialmente para aquellos grupos de mayor riesgo esperado. El análisis de la curva de decisión sugiere que el uso del modelo ofrecería mayor beneficio clínico que la estrategia de no tratar a ninguno hasta un umbral de riesgo del desenlace de aproximadamente un 40%. Ver Figuras 16, 17 y 18.

Tabla 22. Infecciones bacterianas diagnosticadas en las cohortes de desarrollo y de validación externa.

Infección	Desarrollo (n = 1686)	Validación (n = 531)
Bacteriemia (%)	63 (3.7)	20 (3.8)
Neumonía (%)	45 (2.7)	15 (2.8)
Infección del tracto urinario (%)	44 (2.6)	17 (3.2)
Infección de tejidos blandos (%)	33 (2.0)	12 (2.3)
Sepsis (%)	22 (1.3)	13 (2.4)
Otras (%)	30 (1.8)	6 (1.1)
Total (%)	237 (14.1)	83 (15.6)

Fuente: elaboración propia

Tabla 23. Microorganismos bacterianos aislados en las cohortes de desarrollo y de validación externa.

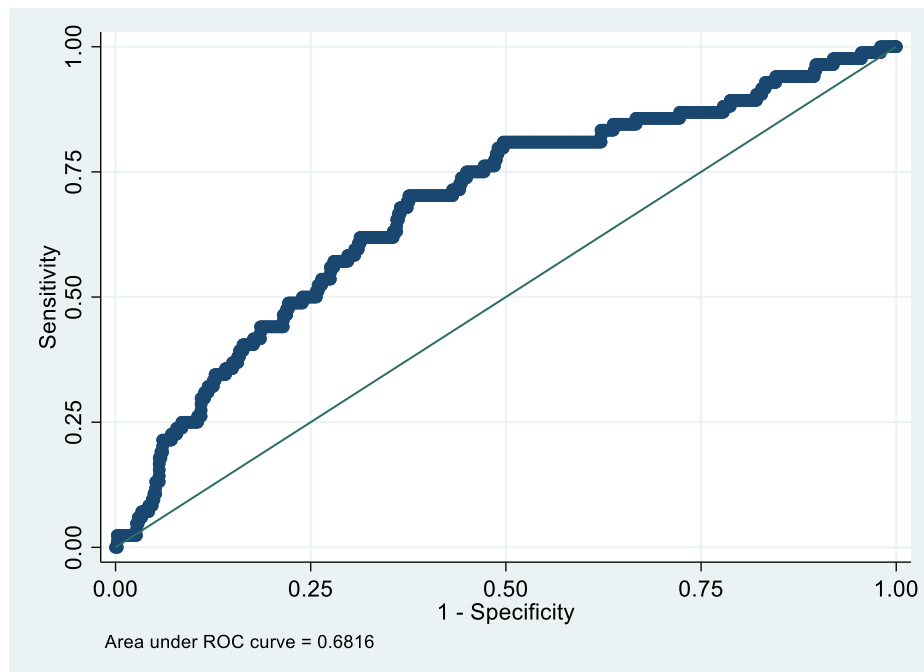
Microorganismo	Desarrollo (n = 1686)	Validación (n = 531)
<i>Escherichia coli</i>	37	19
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	27	12
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	21	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	1
<i>Proteus mirabilis</i>	5	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	2
Otros*	19	11
Total	130 de 237 (55%)	53 de 83 (64%)

\**Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter ursingii*, *Aeromonas hydrophila*, *Bordetella bronchiseptica*, *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella aerogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oryzae*, *Staphylococcus cohnii*, *Streptococcus agalactiae*, *Salmonella* spp, *Serratia marcescens*, *Shigella sonnei*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

Fuente: elaboración propia

6.4.3.2 Validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia hospitalaria. De la cohorte inicialmente incluida durante la etapa de validación externa se observó que después de cinco días de estancia 424 pacientes permanecían en riesgo, es decir seguían hospitalizados y no habían presentado el desenlace. Entre estos pacientes se presentó el desenlace en 59 casos (13.9%). Las características demográficas, clínicas, de laboratorio y terapéuticas de esta cohorte remanente se muestran en la Tabla 24.

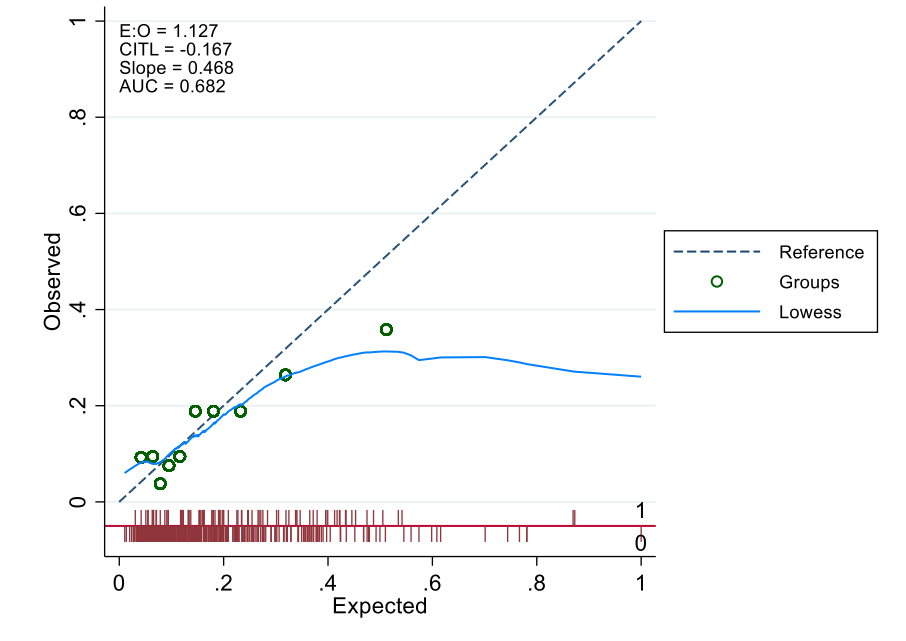
Figura 16. Área bajo la curva ROC durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso.



Fuente: elaboración propia

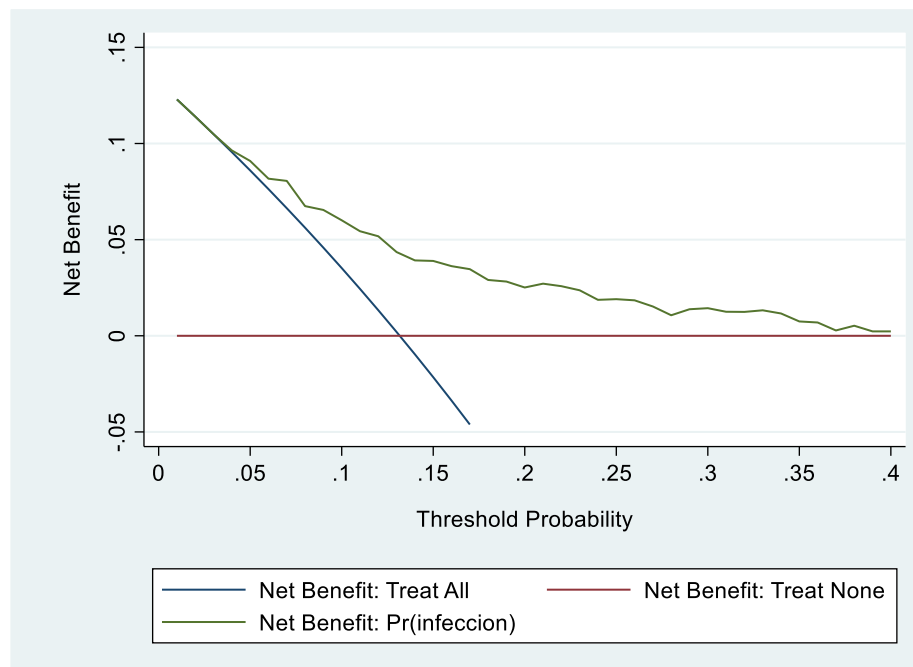
Posteriormente se usaron los coeficientes penalizados de las siete variables incluidas (la edad, el SLEDAI, el SLICC, la dosis de esteroide oral, el acceso venoso central o la sonda vesical por al menos 24 horas y una cirugía mayor) para calcular las probabilidades individuales de ocurrencia del evento y establecer sus propiedades de calibración, discriminación y utilidad clínica. AUC-ROC 0.72 (0.65-0.80). Ver Figuras 19, 20 y 21. De manera similar, se evaluó el rendimiento del modelo exploratorio para aplicar a las 120 horas de estancia incluyendo el riesgo medido al momento del ingreso. En este caso no se incluyeron las variables edad, SLEDAI ni SLICC que ya estaban incluidas en el modelo del momento del ingreso. Ver Figuras 22, 23, 24 y 25.

Figura 17. Gráfico de calibración durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso.



Fuente: elaboración propia

Figura 18. Análisis de la curva de decisión del modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso.



Fuente: elaboración propia

Tabla 24. Características de los participantes en la validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia.

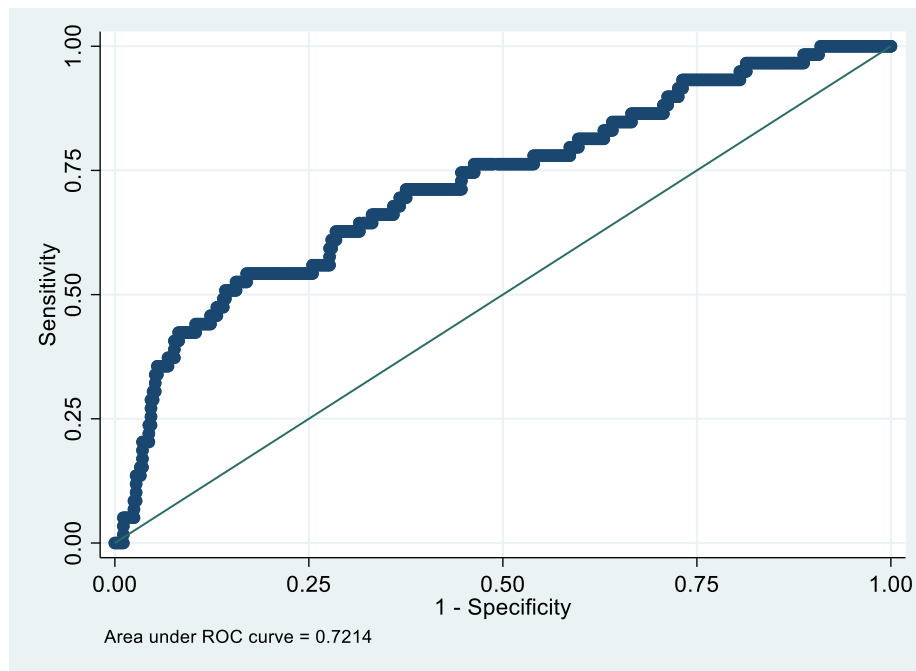
Variable	Total (n = 424)	Infección (n = 59)	No infección (n = 365)	p
Edad en años (RIQ) <sup>a</sup>	32 (25-44)	32 (24-46)	32 (25-43)	0.802
Sexo femenino (%)	354 (83.5)	51 (86.4)	303 (83)	0.511
Actividad SLEDAI <sup>b</sup> (RIQ)	9 (4-14)	12 (6-16)	8 (4-14)	0.011
Daño SLICC <sup>c</sup> (RIQ)	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	0.189
GC <sup>d</sup> oral durante primeros cinco días en mg (RIQ)	15 (4-30)	20 (5-30)	14 (4-30)	0.285
GC <sup>d</sup> en bolos durante primeros cinco días en mg (RIQ)	0 (0-1000)	0 (0-1500)	0 (0-1000)	0.665
CFM <sup>e</sup> durante primeros cinco días en mg (RIQ)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.753
Rango 10-90	0-500	0-500	0-500	
CVC <sup>f</sup> durante primeros cinco días (%)	53 (12.5)	18 (30.5)	35 (9.6)	<0.001
SV <sup>g</sup> durante primeros cinco días (%)	31 (7.3)	16 (27.1)	15 (4.1)	<0.001
Cirugía durante primeros cinco días (%)	32 (7.6)	6 (10.2)	26 (7.1)	0.411
UCI <sup>h</sup> durante primeros cinco días (%)	59 (13.9)	21 (35.6)	38 (10.4)	<0.001

<sup>a</sup>Rango intercuartílico. <sup>b</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>c</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. <sup>d</sup>Glucocorticoide. <sup>e</sup>Ciclofosfamida. <sup>f</sup>Catéter venoso central. <sup>g</sup>Sonda vesical. <sup>h</sup>Unidad de Cuidados Intensivos.

Fuente: elaboración propia

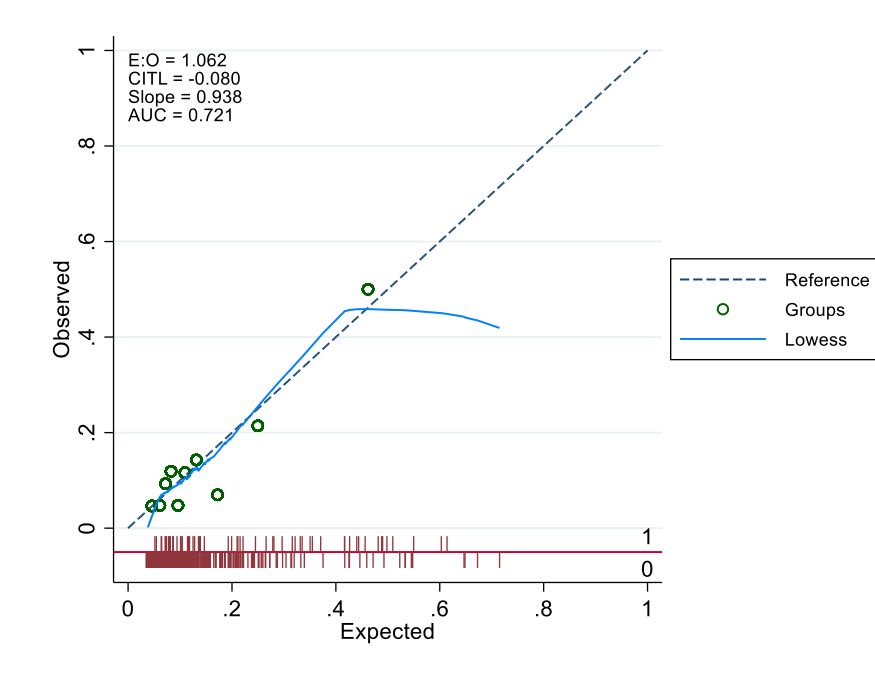
6.4.3.3 Validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia hospitalaria. Finalmente, se encontró que después de diez días de estancia 220 pacientes permanecían en riesgo, es decir seguían hospitalizados y no habían presentado el desenlace de infección bacteriana. Entre estos pacientes se observó el desenlace en 35 casos (15.9%). Las características clínicas, de laboratorio y terapéuticas de esta cohorte que permanecía en riesgo se muestran en la Tabla 25. Posteriormente se usaron los coeficientes penalizados de las siete variables incluidas para calcular las probabilidades individuales de ocurrencia del evento y establecer las propiedades de calibración y discriminación de este. AUC-ROC 0.69 (0.58-0.80). Ver Figuras 26, 27 y 28.

Figura 19. Área bajo la curva ROC durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia.



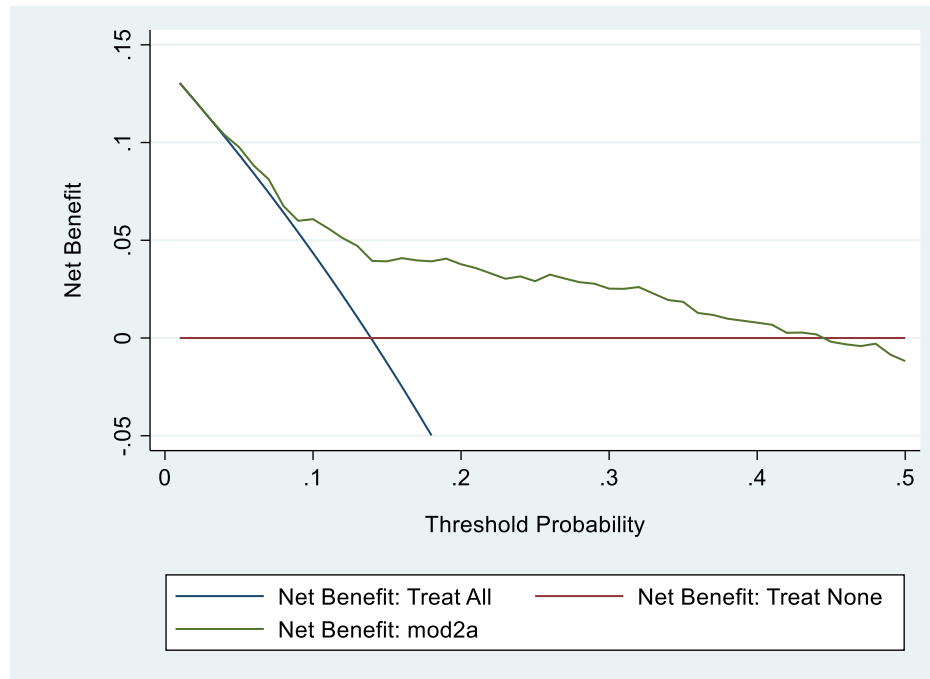
Fuente: elaboración propia

Figura 20. Gráfico de calibración durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia.



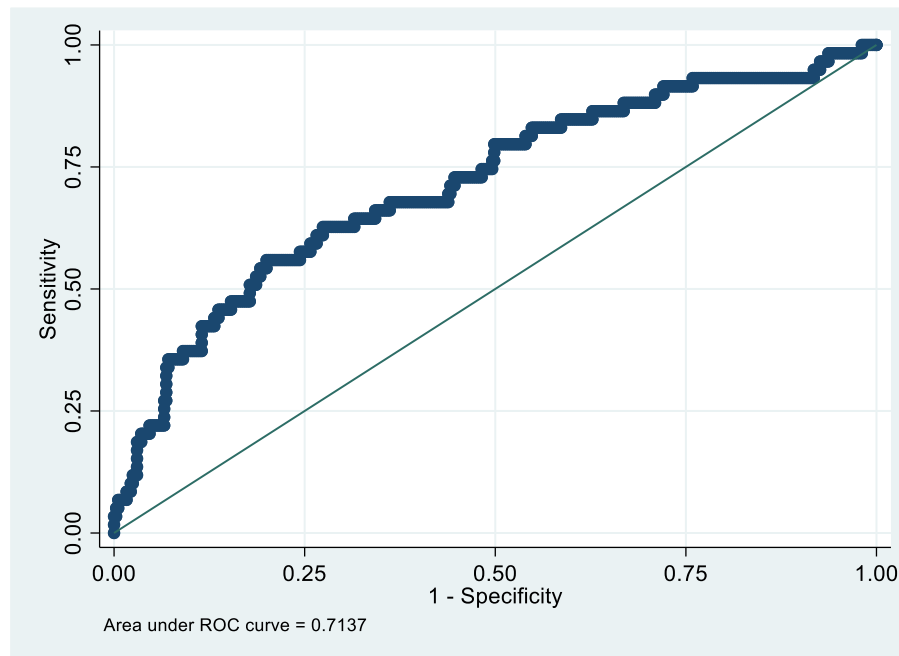
Fuente: elaboración propia

Figura 21. Análisis de la curva de decisión del modelo predictivo para aplicar después de 120 horas de estancia.



Fuente: elaboración propia

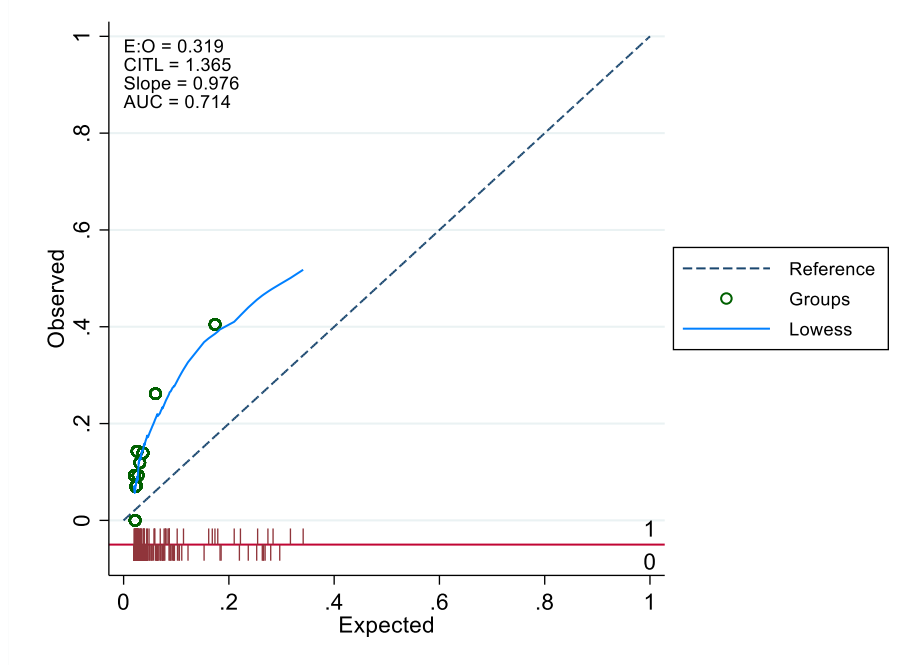
Figura 22. Área bajo la curva ROC durante la fase de validación externa del modelo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial.



Fuente: elaboración propia

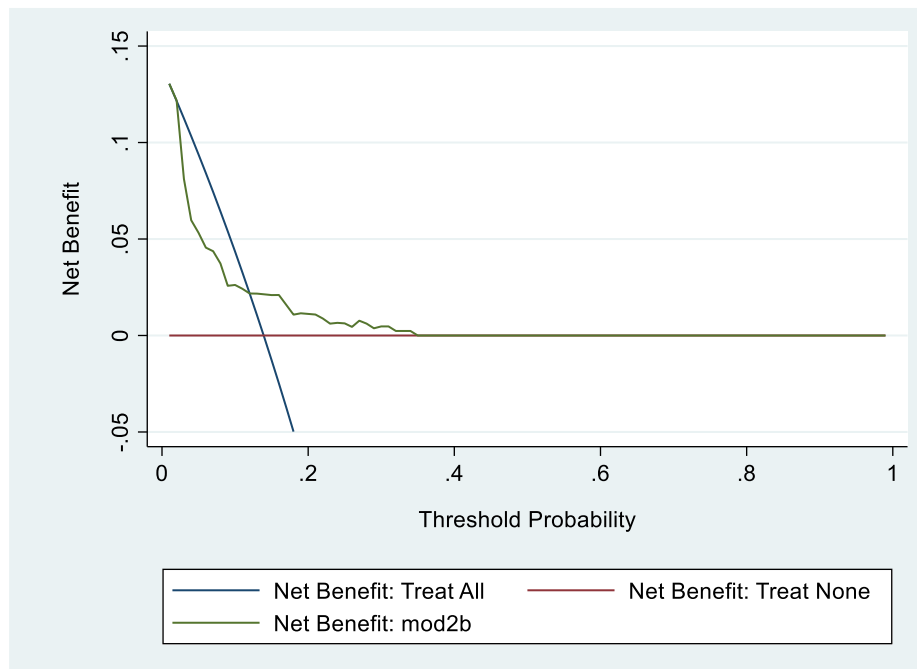


Figura 23. Gráfico de calibración durante la fase de validación externa del modelo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial.



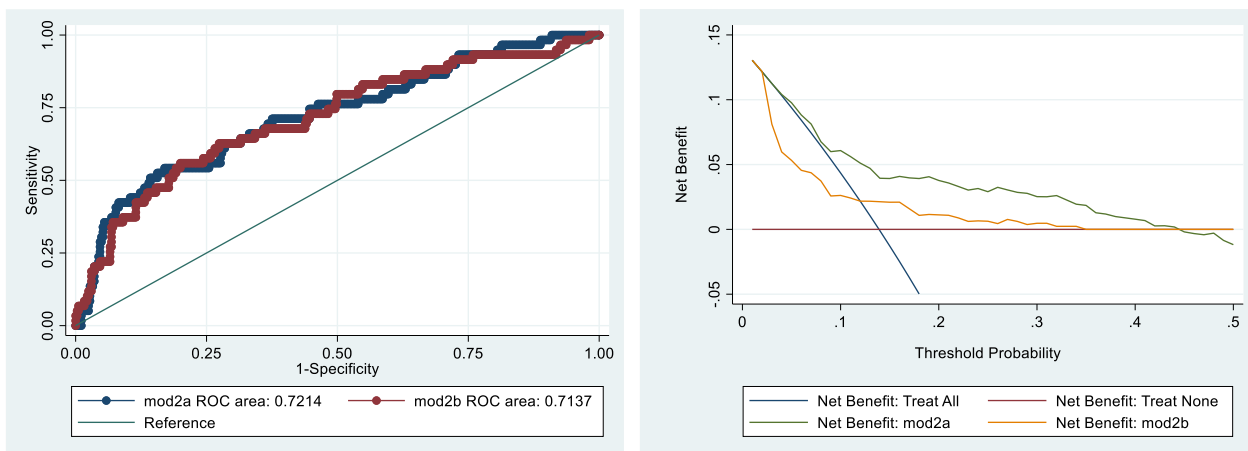
Fuente: elaboración propia

Figura 24. Análisis de la curva de decisión del modelo predictivo exploratorio para aplicar después de 120 horas de estancia incluyendo el riesgo inicial.



Fuente: elaboración propia

Figura 25. Comparación de las áreas bajo la curva ROC y de las curvas de decisión del modelo para aplicar a las 120 horas y del modelo exploratorio alternativo.



Fuente: elaboración propia

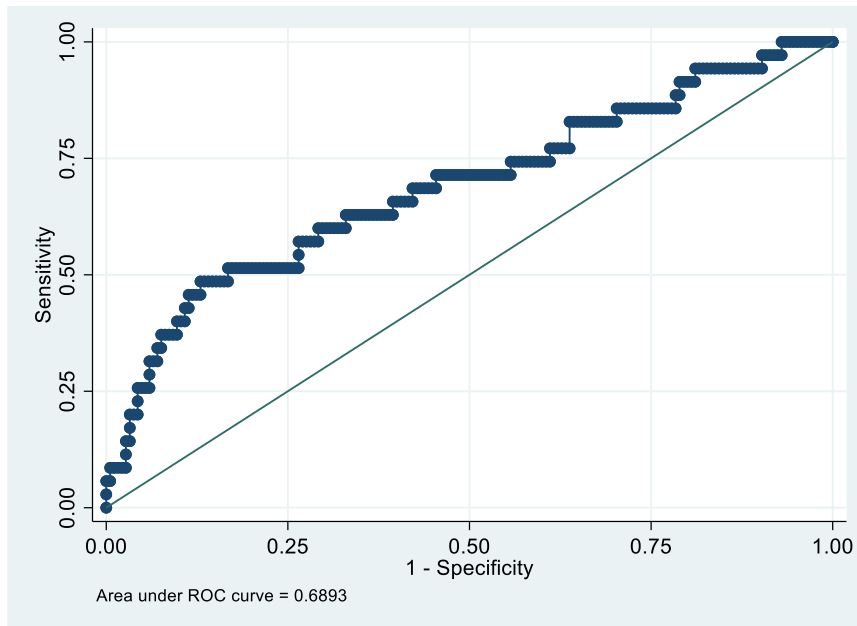
Tabla 25. Características de los participantes en la validación externa del modelo para aplicar después de 240 horas de estancia.

Variable	Total (n = 220)	Infección (n = 35)	No infección (n = 185)	p
Edad en años (RIQ) <sup>a</sup>	32.5 (23.5-44.5)	34 (23-55)	32 (24-43)	0.594
Sexo femenino (%)	184 (83.6)	28 (80)	156 (84.3)	0.526
Actividad SLEDAI <sup>b</sup> (RIQ)	10 (5-16)	12 (8-17)	10 (5-16)	0.141
Daño SLICC <sup>c</sup> (RIQ)	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	0.080
GC <sup>d</sup> oral durante días 6 a 10 en mg (RIQ)	30 (10-50)	30 (10-50)	30 (10-50)	0.287
GC <sup>d</sup> en bolos durante días 6 a 10 en mg (RIQ)	0 (0-0)	0 (0-200)	0 (0-0)	0.211
Rango 10-90	0-1000	0-1500	0-1000	
CFM <sup>e</sup> durante días 6 a 10 en mg (RIQ)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.043
Rango 10-90	0-550	0-750	0-500	
CVC <sup>f</sup> durante días 6 a 10 (%)	43 (19.6)	15 (44.1)	28 (15.1)	<0.001
SV <sup>g</sup> durante días 6 a 10 (%)	17 (7.8)	9 (26.5)	8 (4.3)	<0.001

<sup>a</sup>Rango intercuartílico. <sup>b</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>c</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus. <sup>d</sup>Glucocorticoide. <sup>e</sup>Ciclofosfamida. <sup>f</sup>Catéter venoso central. <sup>g</sup>Sonda vesical.

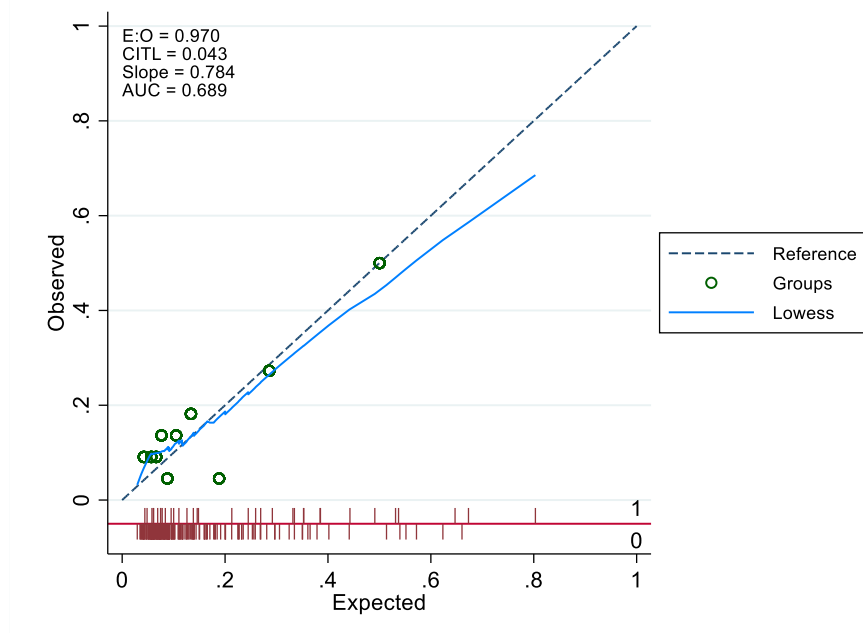
Fuente: elaboración propia

Figura 26. Área bajo la curva ROC durante la fase de desarrollo del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia.



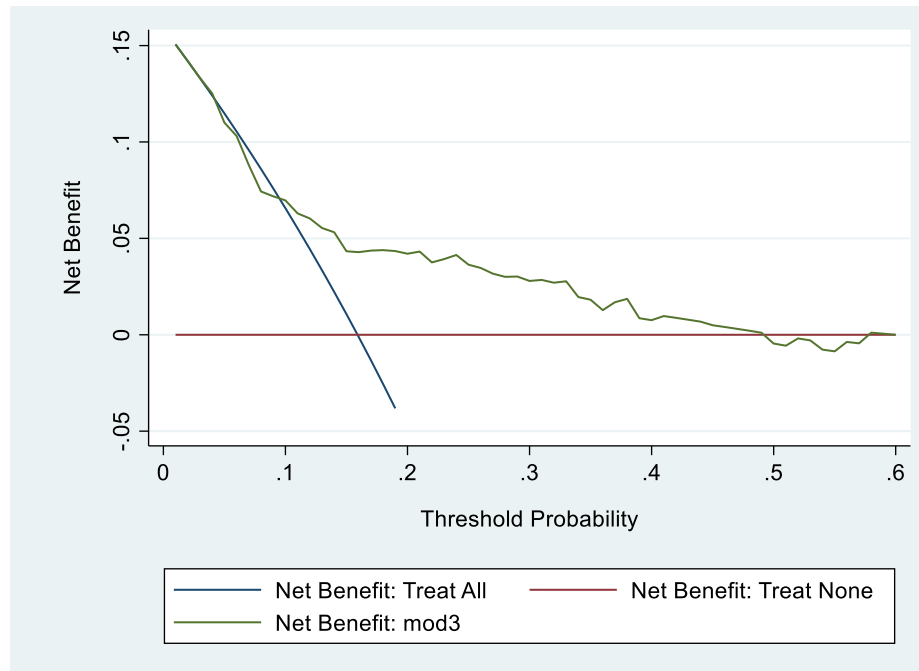
Fuente: elaboración propia

Figura 27. Gráfico de calibración durante la fase de validación externa del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia.



Fuente: elaboración propia

Figura 28. Análisis de la curva de decisión del modelo predictivo para aplicar después de 240 horas de estancia.



Fuente: elaboración propia

6.4.4 Exploración de la heterogeneidad entre los diferentes hospitales incluidos en la fase de validación externa. El modelo predictivo para aplicar al momento del ingreso fue evaluado por separado dividiendo en dos la cohorte de validación externa. En una de estas subcohortes se incluyeron los pacientes nuevos de las tres instituciones en las cuales se había desarrollado el modelo (HSVF, HPTU y HAMA), dejando en la segunda subcohorte a los pacientes de las otras siete instituciones donde se realizó una validación geográfica. La frecuencia del desenlace para estas subcohortes fue de 16.1 vs 15.1%, respectivamente. Otras características generales de estas dos muestras se presentan en la Tabla 26.

El rendimiento del modelo evaluado mediante la capacidad de discriminación de acuerdo con el área bajo la curva ROC fue similar al observado durante la fase de desarrollo para la primera de estas subcohortes (pacientes nuevos de las mismas tres instituciones de desarrollo) y mucho menor para la segunda subcohorte (pacientes de las siete instituciones nuevas) (AUC-ROC 0.73 (IC95% 0.65-0.81) vs 0.64 (IC95% 0.54-0.74), respectivamente). En ambos casos la inspección visual de los gráficos mostró una calibración subóptima especialmente hacia los extremos del espectro de riesgo. Ver Figura 29.

Tabla 26. Características de las dos subcohortes de la validación externa.

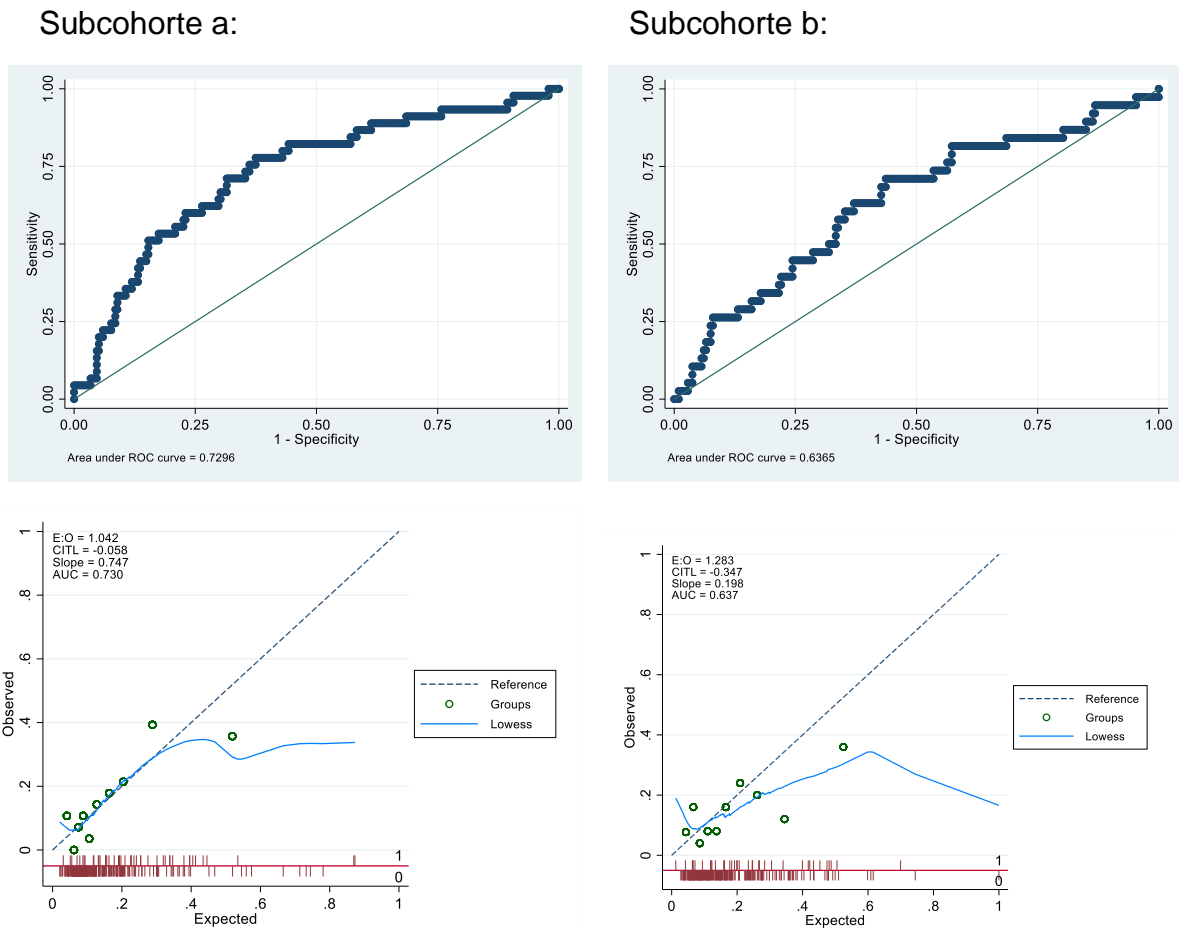
Variable	Subcohorte a* (n = 280)	Subcohorte b (n = 251)	Total
Edad en años (RIQ) <sup>a</sup>	32 (24-42)	34 (26-45)	32 (25-44)
Sexo femenino (%)	241 (86.1)	208 (82.9)	449 (84.6)
Nefritis lúpica (%)	180 (64.3)	143 (57.0)	323 (60.8)
Diabetes mellitus (%)	20 (7.1)	8 (3.2)	28 (5.3)
Actividad SLEDAI <sup>b</sup> (RIQ)	8 (4-14)	10 (4-15)	10 (4-14)
Daño SLICC <sup>c</sup> (RIQ)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Esteroide oral mes previo en mg (RIQ)	5 (0-15)	5 (0-10)	5 (0-15)
Inmunosupresor previo (%)	120 (42.9)	97 (38.7)	217 (40.9)
Antimalárico mes previo (%)	142 (50.7)	112 (44.6)	254 (47.8)
Catéter venoso central al ingreso (%)	18 (6.4)	8 (3.2)	26 (4.9)
Sonda vesical al ingreso (%)	12 (4.3)	4 (1.6)	16 (3.0)
Días de estancia (RIQ)	10 (7-16)	11 (6-19)	10 (7-17)
Desenlace infección (%)	45 (16.1)	38 (15.1)	83 (15.6)

\*Subcohorte a: pacientes nuevos de las tres instituciones de desarrollo del modelo; subcohorte b: pacientes de las siete nuevas instituciones para validación externa. <sup>a</sup>Rango intercuartílico. <sup>b</sup>The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. <sup>c</sup>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus.

6.4.5 Discusión. La validación externa llevada a cabo incluyó una validación tanto temporal como geográfica. Se incluyeron pacientes nuevos de los mismos tres hospitales de desarrollo, así como pacientes de otras siete instituciones de Colombia. La comparación entre las cohortes de desarrollo (n = 1686) y de validación interna (n = 531) mostró bastante similitud en la mayoría de las características demográficas, clínicas y predictores considerados (edad 33 vs 32 años, sexo femenino 87 vs 85%, nefritis lúpica 60 vs 61%, puntaje de daño SLICC 1 RIQ 0-2 vs 1 RIQ 0-2, uso de inmunosupresor y de antimalárico durante el mes previo 38 y 49 vs 41 y 48%, respectivamente).

No obstante, fue llamativa la diferencia observada en el puntaje de actividad SLEDAI (6 RIQ 2-12 vs 10 RIQ 4-14) y en la mediana de la dosis promedio diaria (expresada en miligramos de prednisolona) de esteroide oral durante el mes previo al ingreso (10 RIQ 0-15 vs 5 RIQ 0-15). El mayor nivel de actividad lúpica en la cohorte de validación podría explicar en parte la mayor frecuencia observada en el desenlace (14.1 vs 15.6%), dada su consistente asociación como factor de riesgo de infección en pacientes con LES en múltiples escenarios. Ambas discrepancias podrían corresponder a diferencias genuinas entre las poblaciones estudiadas o entre las prácticas locales de atención ambulatoria, causas de ingreso o criterios de admisión para estos pacientes. Las diferencias podrían corresponder también a errores en la medición retrospectiva de estas variables a veces

Figura 29. Gráficos de discriminación y calibración para las dos subcohortes de la etapa de validación externa.



Fuente: elaboración propia

complejas de evaluar y con frecuentes diferencias interevaluador. Se ha señalado, por ejemplo, que la medición retrospectiva de los índices de actividad en LES tiende a proporcionar puntajes más bajos que la valoración prospectiva (188).

La propiedad de discriminación evaluada mediante AUC-ROC durante la fase de validación externa de los tres modelos desarrollados mostró reducciones llamativas con respecto a las observadas durante la fase de desarrollo (AUC-ROC de 0.68 (IC 95%, 0.62-0.74) vs 0.75 (IC 95% 0.72-0.78) para el modelo al ingreso; 0.71 (0.63-0.78) vs 0.74 (0.70-0.79) para el modelo después de 120 horas y 0.69 (0.58-0.80) vs 0.73 (0.67-0.79) para el modelo después de 240 horas de estancia).

Por otro lado, los gráficos de calibración indicaron una calibración deficiente, especialmente en el caso del modelo para aplicar al momento del ingreso con el cual parece haber una sobreestimación del riesgo principalmente para los grupos de mayor riesgo (por encima del 30% de riesgo de infección). Finalmente, el análisis de la curva de decisión en los tres casos sugiere que el uso del respectivo modelo en los momentos definidos ofrecería mayor beneficio clínico que la estrategia de no tratar a ninguno hasta un umbral de riesgo del desenlace de aproximadamente un 40%.

Las diferencias observadas durante esta primera validación externa de los modelos desarrollados pueden deberse a diferentes motivos. En primer lugar, podrían reflejar algún grado de optimismo y sobreajuste de los modelos a los datos de la cohorte de desarrollo. El sobreajuste a la idiosincrasia de los datos de desarrollo es un problema bien reconocido de los modelos predictivos. Para minimizarlo se han propuesto diferentes estrategias tales como contar con tamaños muestrales apropiados; reducir el número de predictores candidatos, términos de interacción no pre-especificados y modelos alternativos; evitar la selección de predictores con técnicas paso a paso o aquellas basadas en pruebas de significación, así como estimar y corregir el probable sobreajuste con diferentes métodos, entre otras (53).

Durante el desarrollo de estos modelos tuvimos en consideración las últimas recomendaciones propuestas para minimizar el problema del posible sobreajuste. Se calculó un tamaño de muestra apropiado, se hizo una reducción en el número de factores candidatos con base en una revisión sistemática de la literatura y el conocimiento clínico del grupo, se usó la técnica de selección y estimación LASSO, la cual pretende corregir el posible sobreajuste de los modelos. A pesar de ello, no es posible descartar ineffectividad del método de selección y estimación, algún grado de sobreajuste residual o algún sesgo en la selección de pacientes o en la definición y medición de una o varias de las variables predictores o el propio desenlace.

Otra posible explicación para las discrepancias observadas es la existencia de diferencias reales entre ambas poblaciones. Para la fase de validación se incluyeron tanto pacientes nuevos de los tres centros de desarrollo como pacientes de otras siete instituciones. En ambos casos pueden existir diferencias en el tipo de pacientes, las prácticas locales de tratamiento y seguimiento, avances en los tratamientos disponibles y las guías de manejo, e incluso entre las preferencias de los clínicos tratantes. Durante la exploración de la heterogeneidad observada se encontró que las medidas de desempeño fueron similares entre las cohortes de desarrollo y la subcohorte de pacientes nuevos de las mismas tres instituciones. El rendimiento de los modelos fue mucho menor en la subcohorte de validación externa conformada por los pacientes de las siete instituciones nuevas. Para esta habitual situación se ha recomendado utilizar la información

presentada en estudios previos y evitar la construcción de nuevos modelos a partir de cero.

Se ha propuesto aprovechar la información previa y después de un riguroso análisis de las diferencias y sus posibles causas llevar a cabo una actualización o adaptación del modelo usando la nueva información disponible. Esta actualización del modelo puede tener diferente grado de extensión, tales como solo recalibrar el riesgo basal, modificar uno o más coeficientes, incluir o excluir una o más variables, o una combinación de estas opciones. En cualquier caso, el o los nuevos modelos adaptados o actualizados requerirán una nueva etapa de validación externa antes de ser considerados para estudios de impacto clínico y finalmente trasladados a la práctica clínica.

Para la ejecución de ambas fases se presentaron algunas limitaciones. La totalidad de la fase de desarrollo y gran parte de la fase de validación externa se llevaron a cabo durante la etapa más crítica de la reciente pandemia de COVID-19, lo cual produjo, entre otras cosas, dificultades en el acceso a las instituciones de salud y a las áreas de investigación, problemas para reclutar monitores de datos, retrasos en la aprobación de protocolos, y en algunos casos, negativa para la participación por parte de algunos colegas o instituciones. Todas estas dificultades fueron más notorias para la etapa de validación externa durante la cual se pudo incluir a 531 pacientes (84 eventos), aunque se esperaba incluir entre 700 y 1000 pacientes para contar con al menos 100 eventos de infección asumiendo una frecuencia similar a la observada durante la fase de desarrollo (14.1%).

Las limitaciones en los tamaños muestrales en ambas fases (1686 de 1793 calculados para el desarrollo (94%) y 531 de 700 calculados para la validación (76%)) obedecen también a las particularidades del problema clínico en estudio. Nuestra pregunta de investigación se enfoca hacia pacientes con una enfermedad relativamente inusual con una prevalencia aproximada del 0.1%. De estos pacientes requeríamos solamente aquellos que llegan a hospitalización y permanecen más de 72 horas en el hospital. Sin embargo, la mitad de las veces el motivo de ingreso nosocomial de los pacientes con LES es una infección, lo cual era un criterio de exclusión para nuestro estudio. Finalmente, la relativamente baja frecuencia del desenlace (aproximadamente 1 de cada 7 pacientes con lupus adquiere una infección bacteriana intrahospitalaria) obliga a tener tamaños muestrales relativamente grandes para conseguir el número apropiado de desenlaces observados.

Al explorar las posibles diferencias en los rendimientos de los modelos predictivos durante la validación externa con respecto a la fase de desarrollo se observó que el



modelo inicial mostraba una capacidad de discriminación durante la validación externa similar a la fase de desarrollo dentro de una cohorte constituida por los pacientes nuevos de las mismas tres instituciones de desarrollo del modelo. La calibración fue subóptima en ambos casos, especialmente en los extremos del espectro de riesgo, en los cuales el modelo subestimó la probabilidad de infección. El menor desempeño de los modelos durante la validación externa parece deberse principalmente a los pacientes de las nuevas instituciones. La subcohorte conformada por los pacientes nuevos de los mismos tres hospitales de desarrollo de los modelos presentó una mayor frecuencia del desenlace en estudio (16.1 vs 15.1%). Esta misma subcohorte mostró una mayor frecuencia de nefritis lúpica, diabetes mellitus, uso de inmunosupresor durante el mes previo, e ingreso con acceso venoso central o de un catéter urinario, todo lo cual confiere un mayor riesgo de infección.

Una limitación adicional de nuestra investigación fue el carácter retrospectivo de la misma. La fase de desarrollo se llevó a cabo por completo mediante la revisión retrospectiva de registros clínicos. La validación externa había sido planeada realizarse en forma prospectiva, sin embargo, algunas de las dificultades ya mencionadas originadas por la pandemia, además de restricciones y solicitudes de algunos comités de ética e investigación de las instituciones participantes, obligaron a considerar también registros clínicos en forma retrospectiva (aproximadamente 50%). Los estudios retrospectivos (y los bidireccionales) son válidos para desarrollar y validar externamente modelos predictivos (189,190); sin embargo, esto conlleva varios problemas tales como mayor frecuencia de datos faltantes y posibles errores en la medición de predictores y desenlace. Una ventaja de nuestro trabajo era la utilización de variables simples y rutinarias en la atención de estos pacientes, lo cual tendería a limitar la frecuencia de datos ausentes.

A partir de los resultados obtenidos con el desarrollo, la validación interna, la validación externa y el análisis de la curva de decisión clínica de los modelos construidos, se considera que el modelo para aplicar al momento del ingreso y el modelo para aplicar después de 120 horas de estancia permiten estimar de manera confiable el riesgo aproximado de infección bacteriana adquirida en el hospital en instituciones de tercer nivel de complejidad en las cuales se presente una incidencia del desenlace de alrededor del 15%. Las curvas de decisión sugieren que estos modelos ofrecerían mayor beneficio clínico que las estrategias alternativas de tratar a todos o no tratar a ninguno para el espectro de riesgo comprendido entre 0 y 40%. El anexo L presenta las ecuaciones para el cálculo del riesgo en cada uno de estos momentos específicos. El formato final de presentación para el usuario de ambos modelos será entregado en una aplicación web, la cual se encuentra en construcción y aprobación.

## 7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Aunque existe un creciente interés por la investigación sobre pronóstico en medicina, la mayoría de los estudios sobre factores pronóstico aislados o sobre la construcción de modelos predictivos presenta deficiencias metodológicas que generan sesgos y limitan su aplicabilidad clínica. Es importante utilizar las recomendaciones metodológicas y de reporte propuestas durante los últimos años para mejorar la calidad y el potencial impacto de este tipo de investigación.

El problema de las infecciones en LES es frecuente, grave y muy heterogéneo. La investigación sobre pronóstico de infección en pacientes con LES debería considerar toda esta heterogeneidad y definir con mayor precisión el tipo de infección, el contexto clínico, los factores de riesgo a evaluar y el propósito diagnóstico o pronóstico del estudio.

A la fecha se han publicado muy pocos modelos de interés pronóstico de infección en pacientes con LES. Los pocos modelos identificados son muy heterogéneos, fueron calificados con alto riesgo de sesgos y presentan grandes oportunidades de mejora en las definiciones y en especial en aspectos metodológicos. No existe ningún estudio del probable impacto clínico de dichos modelos.

A pesar del reconocimiento generalizado de la frecuencia y de la gravedad de las infecciones bacterianas adquiridas en el hospital en los pacientes con LES, no se cuenta con un modelo confiable predictivo de dicho riesgo que permita estudiar y llegar a implementar medidas preventivas o terapéuticas personalizadas dirigidas por el riesgo individual, con la finalidad de impactar en el bienestar y la supervivencia de estos pacientes.

De manera similar, al igual que la mayor parte de la investigación sobre factores pronóstico en general, la literatura sobre esta clase de estudios en los pacientes con LES suele ser abundante, aunque de limitada calidad, alto riesgo de sesgos y escasa aplicabilidad clínica. La heterogeneidad clínica y metodológica entre los diferentes reportes es la norma más que la excepción. La ausencia de protocolos y el reporte incompleto limita adicionalmente la síntesis de la información publicada.

El estudio de posibles factores de riesgo de infección en pacientes con LES debería recolectar la información previamente publicada por otros grupos de investigación, considerar la plausibilidad biológica y el conocimiento de los clínicos expertos, planear trabajos colaborativos multicéntricos y diseñar trabajos con claros criterios de inclusión y exclusión, además de definiciones estándares del desenlace y de cada uno de los

potenciales factores en estudio. Asimismo, debe haber transparencia en el reporte de los métodos y de cada uno de los análisis y resultados considerados. Todo ello permitiría obtener mayores tamaños de muestra, mayor calidad en los datos obtenidos, análisis más robustos y mayor capacidad para explorar la heterogeneidad entre diferentes instituciones.

A partir de nuestro conocimiento clínico previo, y apoyados por la revisión sistemática de la literatura sobre factores pronóstico de infección en pacientes con LES, identificamos el listado de aquellos factores más frecuentemente reportados como asociados con infección, el cual nos sirvió para limitar el número de predictores potenciales a considerar durante la construcción de los modelos propuestos.

Posteriormente, se desarrollaron modelos predictivos del riesgo de infección bacteriana adquirida en el hospital para ser aplicados en pacientes con LES en tres momentos definidos de su admisión hospitalaria. El modelo principal se aplicaría al ingreso. Dos modelos adicionales permitirían actualizar el riesgo después de 120 o de 240 horas en aquellos pacientes que permanecen hospitalizados y no han sufrido el desenlace. Los modelos desarrollados utilizan variables clínicas y de laboratorio simples y rutinarias en la evaluación de estos pacientes, lo cual facilitaría su potencial aplicación clínica.

La validación interna de los tres modelos construidos mostró estabilidad de los coeficientes y una adecuada calibración para los modelos predictivos a usar al momento del ingreso y el modelo para actualizar el riesgo después de 120 horas de estancia hospitalaria. El rendimiento del modelo para aplicar después de 240 horas de estancia fue subóptimo, posiblemente por la reducción en el tamaño de muestra disponible de pacientes con al menos diez días de estancia.

Luego, se llevó a cabo una primera validación externa durante la cual se observó una capacidad de discriminación aceptable para los tres modelos propuestos con respecto a la fase de desarrollo. Las medidas de calibración fueron aceptables para los dos primeros modelos durante las etapas de validación interna y externa. El rendimiento durante la validación externa fue más consistente para la subcohorte de pacientes nuevos de los mismos tres hospitales de desarrollo. La validación externa con pacientes de nuevos hospitales mostró un rendimiento reducido, posiblemente debido a la mayor heterogeneidad de la población evaluada.

Estos resultados apoyan el diseño de estudios de impacto clínico de los modelos para usar al ingreso y después de 120 horas de estancia, especialmente en las mismas instituciones de desarrollo. Por otro lado, también sugieren la necesidad de llevar a cabo la adaptación o actualización de los modelos al ser considerados en otras instituciones para realizar nuevos estudios de validación externa y de impacto clínico que puedan dar soporte a su aplicación en investigación y en la atención de los pacientes con LES.

Es necesario continuar con el estudio y el refinamiento de estos modelos propuestos para mejorar nuestra posibilidad de anticipar este grave problema, evaluar e implementar medidas preventivas y tratar de mejorar los desenlaces de los pacientes con LES. Se considera que aquellos pacientes clasificados con un riesgo intermedio o alto de presentar el desenlace podrían recibir medidas específicas tales como habitación individual, reducción en las dosis de medicamentos inmunosupresores, limitación de estudios y procedimientos invasivos, así como menor umbral para la sospecha, el diagnóstico y el tratamiento empírico de una probable infección, entre otras. Dicho riesgo debería evaluarse al momento del ingreso e idealmente ser actualizado durante la estancia hospitalaria.

Estos modelos podrían también utilizarse para la estratificación de pacientes, de acuerdo con el riesgo del desenlace de interés, durante el desarrollo o el análisis de ensayos clínicos que pretendan evaluar la eficacia y seguridad de potenciales medidas preventivas tales como el uso de antimicrobianos profilácticos, entre otras.

## 8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio estuvo regido por normas bioéticas internacionales vigentes como la declaración de Helsinki(191) y el reporte Belmont (192), así como la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (193), en los cuales se establecen las normas científico técnico administrativas para la investigación en salud, y según estas acogiendo los principios éticos fundamentales como el principio de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Se aclara que la pregunta que pretende responder la presente investigación no puede resolverse por medio de modelos animales ni solamente a través de modelos matemáticos, por lo cual es necesario llevarla a cabo con datos de pacientes reales. Previamente se han hecho algunos estudios preliminares retrospectivos, sin embargo, era necesario realizar este estudio con pacientes hospitalizados que incluya información tomada en forma longitudinal para obtener la mayor validez científica y la mayor posibilidad de aplicabilidad clínica.

Durante todas las fases de este proyecto se cumplió con las buenas prácticas clínicas vigentes para realizar investigación clínica. Los datos fueron anonimizados y no se destinarán para nada diferente a lo planteado en este proyecto de investigación. A cada paciente se le asignó un identificador único que se adicionó a la secuencia. Siempre se protegerá la confidencialidad de la información de cada participante.

Esta tesis consta de cuatro etapas detalladas en la metodología. Para las etapas uno y dos se llevaron a cabo sendas revisiones sistemáticas de la literatura. La etapa tres se realizó exclusivamente extrayendo información de registros clínicos de una cohorte retrospectiva. Los datos ausentes fueron imputados, no hubo ningún contacto con pacientes, familiares o médicos tratantes.

Por otro lado, la cuarta etapa fue ejecutada con un diseño mixto tomando información tanto retrospectiva como prospectiva de pacientes hospitalizados. Los insumos necesarios para validar el modelo son variables simples y rutinarias de la atención de pacientes hospitalizados, por lo cual en la mayoría de los casos toda la información necesaria estaba disponible en las historias clínicas. Los datos ausentes fueron imputados. Aunque se planeó la posibilidad de entrevistar a los pacientes para verificar y

completar algunas mediciones, las dificultades generadas por la pandemia de COVID-19 para el acceso a las instituciones y a la evaluación de pacientes obligaron a descartar esa alternativa. En varios centros se restringió la recolección de la información solamente a archivos clínicos limitando la inclusión prospectiva de datos y la entrevista a pacientes. Dado que las cuatro fases del proyecto de investigación se basaron exclusivamente en la revisión de la literatura y de archivos clínicos se consideró que no se generaba ningún riesgo y se decidió prescindir de la obtención de consentimiento informado.

La información respecto al presunto riesgo de infección nosocomial calculada con el modelo en construcción solo estuvo disponible al final de la investigación y no pudo ser conocida en ningún caso por pacientes, familiares ni médicos tratantes para evitar sufrimiento innecesario dado que el modelo apenas estaba en fase de validación y no existen hasta ahora recomendaciones específicas validadas para reducir dicho riesgo.

Durante todas las fases de esta investigación se tuvo en cuenta minimizar el uso de impresiones y copias en papel para la recolección de datos o el soporte bibliográfico. Para los casos en que fue necesario imprimir, como, por ejemplo, algunos formularios de recolección de datos, se prefirió el uso de papel reciclado, como una estrategia ambiental amigable.

Este proyecto de investigación se encuentra respaldado en su totalidad por la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, especialmente por el Director de Tesis y el Comité Asesor de la misma. El investigador principal, el director de tesis y los miembros de Comité Asesor son profesionales con larga trayectoria académica, amplia experiencia investigativa y sólidos principios éticos. Respecto a la propiedad intelectual se establece que los derechos morales de autor sobre el material redactado, las bases de datos y los modelos desarrollados corresponderán en su totalidad al investigador principal por la concepción de la idea original, la planeación y ejecución del proyecto, los análisis y las conclusiones obtenidas. Los derechos patrimoniales corresponderán en su totalidad a la Universidad de Antioquia, entidad que respalda el proyecto, emplea al autor principal, al director de tesis y a los asesores de esta y financia al investigador principal mediante una comisión de estudios.

Finalmente, se ratifica que la investigación se llevó a cabo solamente cuando se obtuvo la autorización del representante legal y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de las diferentes instituciones participantes.

## 9. FINANCIACIÓN

El autor principal de este trabajo recibe una beca de la Universidad de Antioquia por medio de una Comisión de Estudios de tiempo completo para adelantar estudios de doctorado. Por otro lado, el mismo autor recibió el premio H. Ralph Schumacher PANLAR 2020 por parte de la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología -PANLAR-.

## 10. CONFLUENCIA DE INTERESES

Ninguno de los autores reporta tener confluencias de intereses para el desarrollo y la publicación del presente trabajo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Mak A, Cheung MWL, Chiew HJ, Liu Y, Ho RC man. Global Trend of Survival and Damage of Systemic Lupus Erythematosus: Meta-Analysis and Meta-Regression of Observational Studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Jun 1;41(6):830–9.
2. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1878–88.
3. Yee CS, Su L, Toescu V, Hickman R, Situnayake D, Bowman S, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology*. 2015 May;54(5):836–43.
4. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and Cause-Specific Mortality in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Apr 1;66(4):608–16.
5. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jul;23(4):358–65.
6. Wongchinsri J, Tantawichien T, Osiri M, Akkasilpa S, Deesomchok U. Infection in Thai patients with systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Med Assoc Thai*. 2002 Jun;85 Suppl 1:S34-9.
7. Lee J, Dhillon N, Pope J. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a large Canadian referral centre. *Rheumatology*. 2013 May 1;52(5):905–9.
8. Muñoz-Grajales C, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Pinto Peñaranda LF. Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, evolución, complicaciones y mortalidad. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2014 Jun 1;21(02):65–9.
9. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013 Oct 4;22(12):1286–94.
10. Muñoz-Grajales C, Pinto Peñaranda LF, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Restrepo Escobar M. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2013 Sep;20(3):141–7.
11. 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 [Internet]*. 2018 Mar 27 [cited 2019 Sep 10];37(3):709–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181727>

12. Facó MMM, Leone C, Campos LMA, Febrônio M V, Marques HHS, Silva CA. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Jul;40(7):993–1002.
13. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Del Campo V, Galindo-Izquierdo M, Uriarte E, Torre-Cisneros J, et al. Bacteremia in systemic lupus erythematosus in patients from a Spanish registry: Risk factors, clinical and microbiological characteristics, and outcomes. *Journal of Rheumatology [Internet].* 2020 Apr 15 [cited 2019 Sep 10];47(2):234–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30988123>
14. Yuhara T, Takemura H, Akama T, Suzuki H, Yamane K, Kashiwagi H. Predicting infection in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med [Internet].* 1996 Aug [cited 2015 Sep 19];35(8):629–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8894737>
15. Torres-Ruiz J, Mejía-Domínguez NR, Zentella-Dehesa A, Ponce-de-León A, Morales-Padilla SR, Vázquez-Rodríguez R, et al. The Systemic Lupus Erythematosus Infection Predictive Index (LIPI): A Clinical-Immunological Tool to Predict Infections in Lupus Patients. *Front Immunol [Internet].* 2018 [cited 2019 Sep 10];9:3144. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30692998>
16. Tejera Segura B, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, Del Campo V, Wincup C, Isenberg D, et al. Can we validate a clinical score to predict the risk of severe infection in patients with systemic lupus erythematosus? A longitudinal retrospective study in a British Cohort. *BMJ Open [Internet].* 2019 Jun 14 [cited 2019 Sep 10];9(6):e028697. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31203250>
17. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, Marty FM, Franklin JM, Kim SC, et al. Serious Infections Among Adult Medicaid Beneficiaries With Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatology [Internet].* 2015 Jun [cited 2019 Sep 10];67(6):1577–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25772621>
18. Teh CL, Wan SA, Ling GR. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clin Rheumatol.* 2018 Aug 18;37(8):2081–6.
19. Jung JY, Yoon D, Choi Y, Kim HA, Suh CH. Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep [Internet].* 2019 Dec 4 [cited 2019 Sep 10];9(1):9704. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-46039-5>
20. Segura BT, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa J, del VCP, Isenberg D, Rahman A. THU0256 Development and validation of a score to predict the risk of severe infection in sle. In: Poster Presentations [Internet]. *BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2017 [cited 2019 Sep 10].* p. 300.3-301. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-eular.4130>

21. Segura B, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa J, Campo V Del, Isenberg D, Rahman A. S2A:5 Development and validation of a score to predict the risk of severe infection in sle. *Lupus Sci Med* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2019 Sep 10];5(Suppl 1):A6–A6. Available from: [https://lupus.bmj.com/content/5/Suppl\\_1/A6.1](https://lupus.bmj.com/content/5/Suppl_1/A6.1)
22. Ramírez Gómez LA, 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.
23. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun 1;78(6):736–45.
24. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Apr;16(2):281–91.
25. Fei Y, Shi X, Gan F, Li X, Zhang W, Li M, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep 18;33(1):57–63.
26. Dubula T, Mody GM. Spectrum of infections and outcome among hospitalized South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2015 Feb 27;34(3):479–88.
27. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis*. 2018 Nov;77(11):1549–57.
28. D’Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *BMJ*. 2006 Apr 13;332.
29. Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends Mol Med*. 2017;23(7):615–35.
30. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The Lancet*. 2019;393(10188):2344–58.
31. Restrepo-Escobar M, A Ríos N, Hernández-Zapata LJ, Velásquez M, Eraso R. Factors associated with infection amongst paediatric patients with systemic lupus erythematosus treated in the intensive care unit. *Lupus* [Internet]. 2019 Aug [cited 2019 Oct 20];28(9):1141–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31256746>
32. Castaño-Gonzalez P, Restrepo-Escobar M, Morales-Maya L, Urrego T, Sandoval-Alvarez S, Muñoz-Vahos CH, et al. Prediction of Hospital-Acquired Bacterial Infections in Patients with SLE - ACR Meeting Abstracts [Internet]. [cited 2019 Oct

- 3]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/prediction-of-hospital-acquired-bacterial-infections-in-patients-with-sle/>
33. Rúa-Figueroa Í, López-Longo J, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Del Campo V, Olivé-Marqués A, et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2019 Sep 10];47(1):38–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017217300756>
  34. Fei Y, Shi X, Gan F, Li X, Zhang W, Li M, et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep 18;33(1):57–63.
  35. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Cho CS, Kim HY, et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus*. 2011 Aug;20(9):989–97.
  36. Teh CL, Ling GR. Causes and predictors of mortality in hospitalized lupus patient in Sarawak General Hospital, Malaysia. *Lupus*. 2013 Jan;22(1):106–11.
  37. 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.
  38. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: Hospitalisations and mortality. *Lupus*. 2009;18(8):682–9.
  39. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Vol. 315, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2016. p. 801–10.
  40. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med*. 2017 Mar 1;45(3):486–552.
  41. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(13):1198–208.
  42. Phu VD, Wertheim HFL, Larsson M, Nadjm B, Dinh QD, Nilsson LE, et al. Burden of Hospital Acquired Infections and Antimicrobial Use in Vietnamese Adult Intensive Care Units. Costa C, editor. *PLoS One*. 2016 Jan 29;11(1):e0147544.
  43. Sangmuang P, Lucksiri A, Katip W. Factors associated with mortality in immunocompetent patients with hospital-acquired pneumonia. *J Glob Infect Dis*. 2019 Jan 1;11(1):13.
  44. Kritsotakis EI, Kontopidou F, Astrinaki E, Roumbelaki M, Ioannidou E, Gikas A. Prevalence, incidence burden, and clinical impact of healthcare-associated

- infections and antimicrobial resistance: A national prevalent cohort study in acute care hospitals in Greece. *Infect Drug Resist.* 2017 Oct 10;10:317–28.
45. Restrepo-Escobar M, Castaño-González P, Galvis-García M, Morales-Maya L, Urrego T, Sandoval-Álvarez S, et al. Development and internal validation of a clinical prediction model of the risk of nosocomial bacterial infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2021 Sep [cited 2020 Sep 13];28(2):95–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812320301195>
  46. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, Patel AM, Gruber BL. Prophylactic antibiotic usage for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and the review of literature. *J Clin Rheumatol.* 2008 Oct;14(5):267–72.
  47. Weng CT, Liu MF, Weng MY, Lee NY, Wang MC, Lin WC, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in systemic lupus erythematosus from Southern Taiwan. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2013 Aug;19(5):252–8.
  48. Ganu SA, Mathew AJ, Nadaraj A, Jeyaseelan L, Danda D. Cotrimoxazole prophylaxis prevents major infective episodes in patients with systemic lupus erythematosus on immunosuppressants: A non-concurrent cohort study. *Lupus.* 2021;30(6).
  49. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jan;1:CD004386.
  50. Kampf G, Gastmeier P, Wischnewski N, Schlingmann J, Schumacher M, Daschner F, et al. Analysis of risk factors for nosocomial infections. Results from the first national prevalence survey in Germany (NIDEP study, part 1). *Journal of Hospital Infection.* 1997 Oct 1;37(2):103–12.
  51. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K, Kyzas PA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research. *PLoS Med.* 2013 Feb 5;10(2):e1001380.
  52. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med.* 2013 Jan;10(2):e1001381.
  53. Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models. A Practical Approach to Development, Validation, and Updating* [Internet]. 2nd ed. Switzerland: Springer International Publishing; 2019. 558 p. Available from: <https://www.springer.com/gp/book/9783030163983>
  54. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ.* 2009 Mar 31;338:b604.

55. Riley RD, Moons KGM, Snell KIE, Ensor J, Hooft L, Altman DG, et al. A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *BMJ* [Internet]. 2019 Jan 30 [cited 2019 Oct 2];364:k4597. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k4597>
56. Sanderson J, Thompson SG, White IR, Aspelund T, Pennells L. Derivation and assessment of risk prediction models using case-cohort data. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13(1).
57. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 Jan 6 [cited 2019 Sep 28];162(1):W1. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M14-0698>
58. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: Validating a prognostic model. *BMJ* (Online). 2009 Jun 13;338(7708):1432–5.
59. R T. The Lasso Method for Variable Selection in the Cox Model. *Stat Med*. 1997;16(4).
60. Pfeiffer RM, Redd A, Carroll RJ. On the impact of model selection on predictor identification and parameter inference. *Comput Stat*. 2017 Jun 1;32(2):667–90.
61. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes. *BMJ* (Online). 2013 Feb 5;346.
62. Hingorani AD, Van Der Windt DA, Riley RD, Abrams K, Moons KGM, Steyerberg EW, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 4: Stratified medicine research. *BMJ* (Online). 2013 Feb 5;346.
63. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: What, why, and how? Vol. 338, *BMJ* (Online). 2009. p. 1317–20.
64. Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: Application and impact of prognostic models in clinical practice. Vol. 338, *BMJ* (Online). 2009. p. 1487–90.
65. Gómez-Martín D, Torres-Ruíz J, Mejía-Domínguez, Nancy Juárez-Vega G, Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A. A Predictive Clinical-Immunological Index for Infections Unveils Novel Innate and Adaptive Immunity Abnormalities As Key Risk Factors for Infections in a Cohort of Patients with Systemic Lupus Erythematosus - ACR Meeting Abstracts [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/a-predictive-clinical-immunological-index-for-infections-unveils-novel-innate-and-adaptive-immunity-abnormalities-as-key-risk-factors-for-infections-in-a-cohort-of-patients-with-systemic-lupus-erythem/>

66. Greene T, Li L. From Static to Dynamic Risk Prediction: Time Is Everything. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017 Apr;69(4):492–4.
67. D'Agostino RB. Beyond baseline data: The use of time-varying covariates. Vol. 26, *Journal of Hypertension*. *J Hypertens*; 2008. p. 639–40.
68. Cicala S, De Simone G, Wachtell K, Gerdtts E, Boman K, Nieminen MS, et al. Clinical impact of “in-treatment” wall motion abnormalities in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *J Hypertens*. 2008 Apr;26(4):806–12.
69. Wong J, Taljaard M, Forster AJ, Escobar GJ, Van Walraven C. Addition of time-dependent covariates to a survival model significantly improved predictions for daily risk of hospital death. *J Eval Clin Pract*. 2013 Apr;19(2):351–7.
70. Wong J, Taljaard M, Forster AJ, van Walraven C. Does adding risk-trends to survival models improve in-hospital mortality predictions? A cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2011 Jul 21;11:171.
71. Rymkiewicz P, Ravani P, Hemmelgarn BR, McAlister FA, Southern DA, Walker R, et al. Effects of longitudinal changes in Charlson comorbidity on prognostic survival model performance among newly diagnosed patients with hypertension. *BMC Health Serv Res*. 2016 Nov 22;16(1):1–7.
72. Freeman J, McGowan JE. Risk Factors for Nosocomial Infection. *J Infect Dis*. 1978;138(6):811–9.
73. Rodríguez-Acelas AL, de Abreu Almeida M, Engelman B, Cañon-Montañez W. Risk factors for health care–associated infection in hospitalized adults: Systematic review and meta-analysis. Vol. 45, *American Journal of Infection Control*. Mosby Inc.; 2017. p. e149–56.
74. Navarro-Zarza J, Alvarez-Hernandez E, Casasola-Vargas J, Estrada-Castro E, Burgos-Vargas R. Prevalence of community-acquired and nosocomial infections in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Jan;19(1):43–8.
75. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: A systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1159–71.
76. Heyard R, Timsit J, Essaied WI, Held L. Dynamic clinical prediction models for discrete time-to-event data with competing risks—A case study on the OUTCOMEREA database. *Biometrical Journal*. 2019 May 16;61(3):514–34.
77. Horrocks J, van Den Heuvel MJ. Prediction of pregnancy: A joint model for longitudinal and binary data. *Bayesian Anal*. 2009;4(3):523–38.
78. Serrano Hernández N, García De Lorenzo Y Mateos A, Mora Quintero ML, Fedriani Gorría J. Validacion de los Mortality Probability Models II al ingreso (MPM II-0), a las 24 horas (MPM II-24), y alas 48 horas (MPM II-48) comparados con las

predicciones de mortalidad hospitalaria de APACHE II y SAPS II realizadas en los días 1 y 2 de estancia en UCI. *Med Intensiva*. 2000 Jan 1;24(2):49–60.

79. Wagner DP, Knaus WA, Harrell FE, Zimmerman JE, Watts C. Daily prognostic estimates for critically ill adults in intensive care units: Results from a prospective, multicenter, inception cohort analysis. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1359–72.
80. Lemeshow S, Klar J, Teres D, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J, et al. Mortality probability models for patients in the intensive care unit for 48 or 72 hours: A prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1351–8.
81. Palraj BR, Baddour LM, Hess EP, Steckelberg JM, Wilson WR, Lahr BD, et al. Predicting Risk of Endocarditis Using a Clinical Tool (PREDICT): Scoring System to Guide Use of Echocardiography in the Management of Staphylococcus aureus Bacteremia. 2015;
82. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 1;170(1):51.
83. Moons KGM, de Groot JAH, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist. *PLoS Med* [Internet]. 2014 Oct 14 [cited 2019 Sep 28];11(10):e1001744. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25314315>
84. Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med*. 2019 Jan 1;170(1):W1–33.
85. PROBAST (Prediction model study Risk Of Bias Assessment Tool) [Internet]. [cited 2019 Sep 29]. Available from: [http://www.probast.org/Portals/0/Documents/PROBAST\\_20190515.pdf](http://www.probast.org/Portals/0/Documents/PROBAST_20190515.pdf)
86. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):W65-94.
87. (No Title) [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=171638](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=171638)
88. Geersing GJ, Bouwmeester W, Zuithoff P, Spijker R, Leeflang M, Moons KGM, et al. Search filters for finding prognostic and diagnostic prediction studies in Medline to enhance systematic reviews. *PLoS One*. 2012;7(2):e32844.
89. Ingui BJ, Rogers MA. Searching for clinical prediction rules in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc*. 2001 Jul 1;8(4):391–7.



90. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB, Ramkissoonsingh R, Hedges Team. Developing optimal search strategies for detecting sound clinical prediction studies in MEDLINE. *AMIA Annu Symp Proc.* 2003;728–32.
91. Keogh C, Wallace E, O'Brien KK, Murphy PJ, Teljeur C, McGrath B, et al. Optimized retrieval of primary care clinical prediction rules from MEDLINE to establish a Web-based register. *J Clin Epidemiol.* 2011 Aug;64(8):848–60.
92. Yu Y, Shen H, Zhu C, Guo R, Gao Y, Lu L. Infections Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing *Escherichia coli* in Systemic Lupus Erythematosus Patients: Prevalence, Risk Factors, and Predictive Model. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
93. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Jul 15];62(10):1006–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631508>
94. Restrepo-Escobar M, Granda-Carvajal PA, Aguirre DC, Hernández-Zapata J, Vásquez GM, Jaimes F. Predictive models of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. *Lupus.* 2021;30(3):421-430.
95. van Smeden M, Moons KGM, de Groot JAH, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJC, et al. Sample size for binary logistic prediction models: Beyond events per variable criteria. *Stat Methods Med Res* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2020 May 29];28(8):2455–74. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280218784726>
96. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ* [Internet]. 2009 Mar 31 [cited 2023 Jul 11];338(7707):1373–7. Available from: <https://www.bmj.com/content/338/bmj.b604>
97. Moons KGM, Harrell FE, Steyerberg EW. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? Vol. 55, *Journal of Clinical Epidemiology*. Elsevier Inc.; 2002. p. 1054–5.
98. Mehta P, Singh K, Anand S, Parikh A, Patnaik A, Chatterjee R, et al. Differentiating flare and infection in febrile lupus patients: Derivation and validation of a calculator for resource constrained settings. *Lupus.* 2022;31(10).
99. Zhai X, Feng M, Guo H, Liang Z, Wang Y, Qin Y, et al. Development of Prediction Models for New Integrated Models and a Bioscore System to Identify Bacterial Infections in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jul 15];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732661/>
100. Ko T, Koelmeyer R, Li N, Yap K, Yeo AL, Kent J, et al. Predictors of infection requiring hospitalization in patients with systemic lupus erythematosus: a time-to-event analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;57.

101. Bao S, Lu J, Huang H, Jin YY, Ding F, Yang Z, et al. Major Infections of Newly Diagnosed Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Multidiscip Healthc* [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 15];16:1455–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37251105/>
102. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K, Briggs A, et al. Prognosis Research Strategy ( PROGRESS ) 2: Prognostic Factor Research. 2013;10(2):1–9.
103. Royston P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. & reporting Prognosis and prognostic research : Developing a prognostic model. 2009;338(june):1373–7.
104. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing Bias in Studies of Prognostic Factors. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Feb 19 [cited 2019 Oct 2];158(4):280. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420236>
105. The Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan). Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2014.
106. (No Title) [Internet]. [cited 2020 Sep 14]. Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=186704](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=186704)
107. Yavuz S, Cansu DU, Nikolopoulos D, Crisafulli F, Antunes AM, Adamichou C, et al. Lymphopenia as a risk factor for neurologic involvement and organ damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: A multi-center observational study. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Mar 4;
108. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, 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.
109. Zhang C xing, Cai L, Zhou Z yu, Mao Y ying, Huang H, Yin L, et al. Clinical manifestations, immunological features and prognosis of Chinese pediatric systemic lupus erythematosus: A single-center study. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2023 Jul 4];22(6):1070–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1756-185X.13547>
110. González-Echavarrí C, Capdevila O, Espinosa G, Suárez S, Marín-Ballvé A, González-León R, et al. Infections in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELES cohort. *Lupus* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Jul 4];27(14):2253–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451641/>
111. Hiraki LT, Feldman CH, Marty FM, Winkelmayer WC, Guan H, Costenbader KH. Serious Infection Rates Among Children With Systemic Lupus Erythematosus Enrolled in Medicaid. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11).

112. Liu P, Tan HZ, Li H, Lim CC, Choo JCJ. Infections in hospitalized lupus nephritis patients: characteristics, risk factors, and outcomes. *Lupus*. 2018;27(7).
113. Lim CC, Liu PY, Tan HZ, Lee P, Chin YM, Mok IYJ, et al. Severe infections in patients with lupus nephritis treated with immunosuppressants: A retrospective cohort study. *Nephrology*. 2017;22(6).
114. Banerjee S, Biehl A, Manna Z, Ghaderi M, Hasni S. Low incidence of opportunistic Infections in SLE Patients treated with Cyclophosphamide and Steroids in a Tertiary care setting. *Med Res Arch*. 2017;5(3).
115. Lertchaisataporn K, Kasitanon N, Wangkaew S, Pantana S, Sukitawut W, Louthrenoo W. An Evaluation of the Association of Leukopenia and Severe Infection in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013 Apr;19(3):115–20.
116. Lee SW, Park MC, Lee SK, Park YB. Adjusted neutropenia is associated with early serious infection in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2013 May;23(3):509–15.
117. Morton M, Edmonds S, Doherty AM, Dhaygude A, Helbert M, Venning M. Factors associated with major infections in patients with granulomatosis with polyangiitis and systemic lupus erythematosus treated for deep organ involvement. *Rheumatol Int*. 2012;32(11).
118. 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):R109.
119. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JH, et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis*. 2009 Jan;41(4):268–74.
120. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008;17(4).
121. Tsai YC, Hou CL, Yao TC, Chen LC, Jaing TH, Huang JL. Risk factors and bacterial profiles of urinary tract infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2007;25(2–3).
122. Yang C De, Wang XD, Ye S, Gu YY, Bao C De, Wang Y, et al. Clinical features, prognostic and risk factors of central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6).
123. Pascual-Ramos V, Hernández-Hernández C, Soto-Rojas AE, Celis-Aguilar E, Sánchez-Guerrero J. Association between dental caries and pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. Vol. 33, *Journal of Rheumatology*. 2006.

124. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cerveral R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15(9):584–9.
125. Chen YS, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Risk of infection in hospitalised children with systemic lupus erythematosus: A 10-year follow-up. *Clin Rheumatol*. 2004;23(3):235–8.
126. Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus* [Internet]. 2002 [cited 2022 Aug 3];11(8):508–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12220105/>
127. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(4):234–9.
128. Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Génèreau T, André MH, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2001 Dec [cited 2015 Sep 19];60(12):1141–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1753456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
129. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Sep;39(9):1475–82.
130. Pablos JL, Aragon A, Gomez-reino JJ. Salmonellosis and systemic lupus erythematosus. Report of ten cases. *Rheumatology*. 1994;33(2).
131. Peng L, Wang Y, Zhao L, Chen T, Huang A. Severe pneumonia in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(7).
132. Quintanilla-González L, Torres-Villalobos G, Hinojosa-Azaola A. Risk factors for development of early infectious and noninfectious complications in systemic lupus erythematosus patients undergoing major surgery. *Lupus* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Aug 3];27(12):1960–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185095/>
133. Schurder J, Goulenok T, Jouenne R, Dossier A, Van Gysel D, Papo T, et al. Pneumococcal infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3).
134. Chang YS, Chang CC, Chen YH, Chen WS, Chen JH. Risk of infective endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan: A nationwide population-based study. *Lupus*. 2017;26(11).
135. Chen D, Xie J, Chen H, Yang Y, Zhan Z, Liang L, et al. Infection in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: Spectrum, drug resistance, outcomes, and risk factors. *Journal of Rheumatology* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Jun

27];43(9):1650–6.

Available

from:

<http://www.jrheum.org/content/early/2016/06/09/jrheum.151523>

136. Puasripun S, Kasitanon N, Wangkaew S, Louthrenoo W. Risk factors of salmonella infection in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2015;18.
137. Tsai YC, Yeh KW, Yao TC, Huang YL, Kuo ML, Huang JL. Mannose-binding Lectin Expression Genotype in Pediatric-onset Systemic Lupus Erythematosus: Associations with Susceptibility to Renal Disease and Protection Against Infections. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2023 Jul 12];38(7):1429–35. Available from: <https://www.jrheum.org/content/38/7/1429>
138. 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.
139. Li Z, Chen L, Tao R, Fan X. Clinical and bacteriologic study of eighty-six patients with systemic lupus erythematosus complicated by infections. *Chin Med J (Engl)*. 1998;111(10).
140. Nived O, Sturfelt G, Wollheim F. Systemic lupus erythematosus and infection: a controlled and prospective study including an epidemiological group. *Q J Med*. 1985 Jun;55(218):271–87.
141. Hidalgo-Tenorio C, Jiménez-Alonso J, De Dios Luna J, Tallada M, Martínez-Brocal A, Sabio JM. Urinary tract infections and lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 Apr [cited 2022 Aug 3];63(4):431–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15020339/>
142. Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, Schlesinger M, Seleznick M. Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1978 Jan 1 [cited 2020 Jul 2];21(1):37–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.1780210107>
143. Shyam C, Malaviya AN. Infection-related morbidity in systemic lupus erythematosus: A clinico-epidemiological study from northern India. *Rheumatol Int*. 1996;16(1).
144. Staples PJ, Gerding DN, Decker JL, Gordon RS. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1974 [cited 2022 Aug 3];17(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4810662/>
145. Paton NIJ, Cheong IKS, Kong NCT, Segasothy M. Risk factors for infection in Malaysian patients with systemic lupus erythematosus. *QJM*. 1996;89(7).
146. Aringer M, Smolen JS, Graninger WB. Severe infections in plasmapheresis-treated systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1998;41(3).
147. Jönsen A, Gullstrand B, Güner N, Bengtsson AA, Nived O, Truedsson L, et al. Genetically determined mannan-binding lectin deficiency is of minor importance in

- determining susceptibility to severe infections and vascular organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(4).
148. Huang JL, Hung JJ, Wu KC, Lee WI, Chan CK, Ou LS. Septic Arthritis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Salmonella and Nonsalmonella Infections Compared. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(1).
  149. Qiao L, Xu D, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. A retrospective study of joint infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9).
  150. Khalifa M, Kaabia N, Bahri F, Ben Jazia E, Bouajina E, Omezzine Letaief A. Infection in systemic lupus erythematosus. *Med Mal Infect*. 2007 Dec 1;37(12):792–5.
  151. Mohamed DF, Habeeb RA, Hosny SM, Ebrahim SE. Incidence and risk of infection in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2014;7:41–8.
  152. Merayo-Chalico J, Gomez-Martin D, Pineirua-Menendez 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 May;106(5):451–7.
  153. Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yañez P, Sánchez L, Jimenez-Balderas FJ, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*. 2001;10(7):505–10.
  154. Jayachandran NV, Rajasekhar L, Narsimulu G. CLINICAL PROFILE AND RISK FACTORS OF MAJOR INFECTIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *J Evol Med Dent Sci*. 2018;7(35).
  155. Jayachandran N, Rajasekhar L, Thomas J, Chandrasekhara P, Narsimulu G. DR4 Characteristics and risk factors of infections in SLE—a case control study. *Indian J Rheumatol*. 2007;2(3).
  156. Lee P, Urowitz MB, Bookman AAM, Koehler BE, Smythe HA, Gordon DA, et al. Systemic lupus erythematosus. A review of 110 cases with reference to nephritis, the nervous system, infections, aseptic necrosis and prognosis. *Quarterly Journal of Medicine*. 1977;46(181).
  157. Skare TL, Dagostini JS, Zanardi PI, Nisihara RM. Infections and systemic lupus erythematosus. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Jul 2];14(1):47–51. Available from: /pmc/articles/PMC4872917/?report=abstract
  158. Mok MY, Ip WKE, Lau CS, Lo Y, Wong WHS, Lau YL. Mannose-binding lectin and susceptibility to infection in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(6).
  159. Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, Mâaloul I, Kaddour N, Bahloul Z. Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique : étude de 146 patients. *Rev Med Interne*. 2008 Aug 1;29(8):626–31.

160. Restrepo-Escobar M, Granda-Carvajal PA, Aguirre-Acevedo DC, Jaimes F, Vásquez GM. Predictive Factors of Hospital-Acquired Bacterial Infections in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 2023;29:240-244. Available from: [https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/9900/Predictive\\_Factors\\_of\\_Hospital\\_Acquired\\_Bacterial.107.aspx](https://journals.lww.com/jclinrheum/Fulltext/9900/Predictive_Factors_of_Hospital_Acquired_Bacterial.107.aspx)
161. Pego-Reigosa JM, Nicholson L, Pooley N, Langham S, Embleton N, Marjenberg Z, et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-Analysis. Vol. 60, *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021.
162. Yuan Q, Xing X, Lu Z, Li X. Clinical characteristics and risk factors of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Oct 1;50(5):1022–39.
163. Harrell FE. Missing Data. In: *Regression Modeling Strategies*. 2015. p. 45–61.
164. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic Model Research. *PLoS Med*. 2013;10(2).
165. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: A bad idea. *Stat Med*. 2006 Jan 15;25(1):127–41.
166. Binder H, Sauerbrei W, Royston P. Comparison between splines and fractional polynomials for multivariable model building with continuous covariates: A simulation study with continuous response. *Stat Med*. 2013 Jun 15;32(13):2262–77.
167. Copas JB. Using regression models for prediction: Shrinkage and regression to the mean. *Stat Methods Med Res*. 1997;6(2):167–83.
168. Pavlou M, Ambler G, Seaman S, De Iorio M, Omar RZ. Review and evaluation of penalised regression methods for risk prediction in low-dimensional data with few events. *Stat Med*. 2016;35(7).
169. Wang P, Chen S, Yang S. Recent Advances on Penalized Regression Models for Biological Data. Vol. 10, *Mathematics*. 2022.
170. Bellissimo F, Pinzone MR, Tedesco MC, Cacopardo B. Mortality rate and length of stay due to hospital acquired infections in a metropolitan hospital in Sicily - *Infectious Diseases & Tropical Medicine*. *Infect Dis Trop Med*. 2015;1(3):E142.
171. Graves N, Weinhold D, Tong ; Edward, Birrell F, Epi A, Doidge S, et al. Effect of Healthcare-Acquired Infection on Length of Hospital Stay and Cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(3):280–92.
172. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630–40.

173. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982 Nov;25(11):1271–7.
174. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
175. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1373–9.
176. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, et al. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *The BMJ.* 2020 Mar 18;368.
177. Gómez-Biedma S, Vivó M, Soria E. Pruebas de significación en Bioestadística. *Rev diagn biol.* 2001;50(4):207–18.
178. Cleveland WS. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *J Am Stat Assoc.* 1979 Apr 5;74(368):829–36.
179. Dormann CF, Elith J, Bacher S, Buchmann C, Carl G, Carré G, et al. Collinearity: a review of methods to deal with it and a simulation study evaluating their performance. *Ecography [Internet].* 2013 Jan 18 [cited 2014 Jul 12];36(1):27–46. Available from: <http://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2144/doi/10.1111/j.1600-0587.2012.07348.x/full>
180. O'Brien RM. A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors. *Qual Quant [Internet].* 2007 Mar 13 [cited 2014 Oct 15];41(5):673–90. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11135-006-9018-6>
181. Chen Q, Wang S. Variable selection for multiply-imputed data with application to dioxin exposure study. *Stat Med.* 2013 Sep 20;32(21):3646–59.
182. Fernandez-Felix BM, García-Esquinas E, Muriel A, Royuela A, Zamora J. Bootstrap internal validation command for predictive logistic regression models. *Stata Journal.* 2021;21(2).
183. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression: Third Edition.* Applied Logistic Regression: Third Edition. 2013.
184. 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 Aug;64(8):2677–86.
185. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Habbema JDF. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol.* 2005 May;58(5):475–83.



186. Wang H, Zhou Y, Yu L, Wu W, Zhao L, Geng S, et al. Major infections in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: an inception cohort study. *Lupus Science & Medicine* [Internet]. 2022 Aug 1;9(1):e000725. Available from: <http://lupus.bmj.com/content/9/1/e000725.abstract>
187. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine* [Internet]. 2004 Jan [cited 2015 May 2];83(1):1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747764>
188. Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzmán J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1996 May;23(5):846–9.
189. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart* [Internet]. 2012 May 1;98(9):683. Available from: <http://heart.bmj.com/content/98/9/683.abstract>
190. Moons KGM, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. Vol. 98, *Heart*. 2012.
191. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA: the journal of the American Medical Association* [Internet]. 2013 Nov 27 [cited 2014 Aug 24];310(20):2191–4. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1760318>
192. ASH. The Belmont Report. [cited 2014 Sep 11]; Available from: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>
193. Resolución 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. República de Colombia. Ministerio de Salud. 1993 p. 1–12.

Anexo A. Estrategia de búsqueda principal usada en la base de datos Pubmed.

1. ("infection"[Text Word])
2. ("lupus"[Text Word])
3. ("lupus erythematosus"[Text Word])
4. ("lupus erythematosus, systemic"[Text Word])
5. 2 OR 3 OR 4
6. (((validate OR predict\$.ti. OR rule\$) OR (predict\$ AND (outcome\$ OR risk\$ OR model\$)) OR ((history OR variable\$ OR criteria OR scor\$ OR characteristic\$ OR finding\$ OR factor\$) AND (predict\$ OR model\$ OR decision\$ OR identify OR prognose)) OR (decision\$ AND (model\$ OR clinical\$ OR logistic models/)) OR (prognostic AND (history OR variable\$ OR criteria OR scor\$ OR characteristic\$ OR finding\$ OR factor\$ OR model\$))))
7. 1 AND 5 AND 6

Anexo B. Formulario para extracción de datos de los estudios individuales incluidos.

Dominio	Ítem específico	Comentario
Fuente de los datos	Diseño del estudio (cohorte, casos y controles (anidado o no), participantes en un ensayo clínico, registro clínico)	
Participantes	Elegibilidad y método de reclutamiento	
	Descripción de los participantes (criterios de inclusión y de exclusión, contexto clínico, número de centros)	
	Detalles de los tratamientos recibidos, incluyendo si hubo análisis de subgrupos según tratamientos recibidos	
	Fechas del estudio	
Desenlace(s) a ser predicho(s)	Definición del desenlace	
	Método de medición del desenlace	
	¿Se usó la misma definición y método de medición en todos los pacientes?	
	Desenlace simple o combinado	
	¿Se evaluó el desenlace sin conocimiento de los predictores?	
	¿Los predictores formaron parte del desenlace?	
	Tiempo de aparición del desenlace o resumen de la duración del seguimiento	
	Predictores candidatos	Número y tipo de predictores (variables demográficas, de la anamnesis, examen físico, laboratorios, exámenes adicionales, característica de la enfermedad, tratamientos previos, etc)
	Definición y método de medición de los predictores candidatos	
	Momento de la medición de los predictores	
	¿La evaluación de los predictores se hizo sin conocer el desenlace y en forma independiente entre ellos?	
	Manejo de los predictores en el modelamiento (variables continuas, lineales, transformaciones no lineales, categorización, etc)	
Tamaño de muestra	Número de participantes y número de desenlaces	
	Número de desenlaces con relación al número de candidatos predictores	
Datos faltantes	Número de participantes con algún valor ausente en los predictores	

	Número de participantes con algún valor ausente en el desenlace	
	Número de participantes con datos ausentes para cada predictor	
	Manejo de los datos faltantes (análisis de casos completos, imputación simple, imputación múltiple, otros)	
Desarrollo del modelo	Método de modelamiento (ej. logístico, supervivencia, red neural, algoritmos de aprendizaje automático, etc)	
	Cumplimiento de los supuestos del modelo	
	Método de selección de predictores para inclusión en el modelo multivariado (ej. todos los candidatos, preselección basada en asociación univariada con el desenlace, etc)	
	Método de selección de predictores durante el modelamiento (modelo completo, selección hacia atrás o selección hacia adelante) y criterio usado (ej. valor p, criterio de información de Akaike, etc)	
	Contracción de los pesos de los predictores o de los coeficientes de regresión	
Rendimiento del modelo	Medidas de calibración y de discriminación con intervalos de confianza	
	Medidas de clasificación y si hubo puntos de corte a priori	
Evaluación del modelo	Método usado para evaluar el rendimiento del modelo. Solo en la misma base de datos de desarrollo (partición aleatoria de la base de datos, métodos de remuestreo, etc), o validación externa separada (validación temporal, geográfica, diferente contexto, diferentes investigadores)	
	En caso de pobre validación, si el modelo fue ajustado o actualizado (recalibración del intercepto, ajuste del efecto de predictores, adición de nuevos predictores)	
Resultados	Modelo final y otros modelos multivariados presentados, incluyendo peso de los predictores o coeficientes de regresión, intercepto, supervivencia	

	basal, medidas de desempeño del modelo	
	Cualquier presentación alternativa de los modelos de predicción finales	
	Comparación de la distribución de los predictores (incluyendo datos ausentes) para las bases de datos de desarrollo y de validación	
Interpretación y discusión	Interpretación de los modelos presentados: Confirmatorio o exploratorio	
	Comparación con otros estudios, discusión de la generalizabilidad, fortalezas y limitaciones	

## Anexo C. PROBAST: Herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para estudios de modelos de predicción.

### ¿Qué evalúa PROBAST?

PROBAST evalúa tanto el riesgo de sesgo como las preocupaciones con respecto a la aplicabilidad de un estudio que evalúa (desarrolla, valida o actualiza) un modelo de predicción diagnóstica o pronóstica multivariable. Está diseñado para evaluar los estudios primarios incluidos en una revisión sistemática.

El sesgo ocurre si las fallas o limitaciones sistemáticas en el diseño, la realización o el análisis de un estudio primario distorsionan los resultados. Para los estudios de modelos de predicción, hemos definido el riesgo de sesgo cuando las deficiencias en el diseño, la conducta o el análisis del estudio conducen a estimaciones sistemáticamente distorsionadas del rendimiento predictivo de un modelo o a un modelo inadecuado para abordar la pregunta de investigación. El rendimiento predictivo del modelo generalmente se evalúa mediante la calibración, la discriminación y, a veces, medidas de clasificación, y estos probablemente se estiman de manera incorrecta en estudios con alto riesgo de sesgo. La aplicabilidad se refiere a la medida en que el modelo de predicción del estudio primario coincide con su pregunta de revisión sistemática, por ejemplo, en términos de los participantes, predictores o resultados de interés.

Un estudio primario puede incluir el desarrollo y / o validación o actualización de más de un modelo de predicción. Se debe completar una evaluación PROBAST para cada modelo distinto que se desarrolle, valide o actualice (amplíe) para hacer predicciones individualizadas. Cuando una publicación evalúa múltiples modelos de predicción, solo complete una evaluación PROBAST para aquellos modelos que cumplan con los criterios de inclusión para su revisión sistemática. Tenga en cuenta que el uso posterior del término "modelo" incluye derivados de modelos, como puntajes de riesgo simplificados, nomogramas o recalibraciones de modelos.

PROBAST no está diseñado para todos los estudios de diagnóstico o pronóstico multivariables. Por ejemplo, PROBAST no cubre los estudios que utilizan modelos multivariables para identificar predictores asociados con un resultado pero que no intentan desarrollar un modelo para hacer predicciones individualizadas.

PROBAST incluye cuatro pasos.

Paso	Tarea	Cuándo completar
1	Especifique su (s) pregunta (s) de revisión sistemática	Una por cada revisión sistemática
2	Clasificar el tipo de evaluación del modelo de predicción	Una vez para cada modelo de interés en cada publicación que se evalúa, para cada resultado relevante
3	Evaluar el riesgo de sesgo y aplicabilidad	Una vez para cada desarrollo y validación de cada modelo de

		predicción distinto en una publicación
4	Juicio general	Una vez por cada desarrollo y validación de cada modelo de predicción distinto en una publicación

Si es la primera vez que usa PROBAST, le recomendamos encarecidamente que lea la explicación detallada y la elaboración (E&E, consulte el enlace anterior) y que consulte los ejemplos en [www.probast.org](http://www.probast.org)

Paso 1: especifique su pregunta de revisión sistemática

Indique su pregunta de revisión sistemática para facilitar la evaluación de la aplicabilidad de los modelos evaluados a su pregunta. La siguiente tabla debe completarse una vez por cada revisión sistemática

Criterio	Especifique su pregunta de revisión sistemática
Uso previsto del modelo:	
Participantes, incluidos los criterios de selección y el contexto:	
Predictores (utilizados en el modelado de la predicción), incluidos los tipos de predictores (por ejemplo, historial, examen clínico, marcadores bioquímicos, pruebas de imagen), tiempo de medición, problemas específicos de medición (por ejemplo, cualquier requisito / prohibición para equipos especializados):	
Resultado a predecir:	

Paso 2: Clasifique el tipo de evaluación del modelo de predicción

Use la siguiente tabla para clasificar la evaluación como desarrollo, validación o actualización del modelo, o combinaciones de ellas. Se aplican diferentes preguntas indicadoras para diferentes tipos de evaluación del modelo de predicción. Si la evaluación no se ajusta a una de estas clasificaciones, PROBAST no debe usarse.

Clasifique la evaluación en función de su objetivo

Tipo de estudio de predicción	Elementos PROBAST a completar	Marcar según sea apropiado	Definición para el tipo de estudio de modelo de predicción
Solo desarrollo	Desarrollo		Desarrollo del modelo de predicción sin validación externa. Estos estudios pueden incluir métodos de

			validación interna, como técnicas de bootstrapping y validación cruzada.
Desarrollo y validación	Desarrollo y validación		Desarrollo del modelo de predicción combinado con validación externa en otros participantes en el mismo artículo.
Solo validación	Validación		Validación externa del modelo existente (desarrollado previamente) en otros participantes.

Esta tabla debe completarse una vez para cada publicación que se evalúa y para cada resultado relevante en su revisión

Referencia de la publicación	
Modelos de interés	
Desenlace de interés	

Paso 3: evaluar el riesgo de sesgo y aplicabilidad.

PROBAST está estructurado en cuatro dominios clave. Cada dominio se juzga por riesgo de sesgo (bajo, alto o poco claro) e incluye preguntas indicadoras para ayudar a hacer juicios. Las preguntas indicadoras se califican como sí (Y), probablemente sí (PY), probablemente no (PN), no (N) o sin información (NI). Todas las preguntas indicadoras están redactadas de modo que "sí" indica ausencia de sesgo. Cualquier pregunta indicadora calificada como "no" o "probablemente no" señala el potencial de sesgo; deberá usar su criterio para determinar si el dominio debe clasificarse como riesgo de sesgo "alto", "bajo" o "incierto". El documento guía contiene más instrucciones y ejemplos sobre preguntas orientadoras de calificación y riesgo de sesgo para cada dominio.

Los primeros tres dominios también están clasificados por las preocupaciones relacionadas con la aplicabilidad (bajo / alto / incierto) a su pregunta de revisión definida anteriormente.

Complete todos los dominios por separado para cada evaluación de un modelo distinto. Los cuadros sombreados señalan dónde no se aplican las preguntas indicadoras y no se deben responder.



Dominio 1: Participantes			
A. Riesgo de sesgos			
Describa las fuentes de datos y criterios para la selección de participantes:			
		Desarrollo	Validación
1.1. ¿Se utilizaron fuentes de datos apropiadas, p. ej. cohorte, RCT o datos de estudio de casos y controles anidados?			
1.2. ¿Fueron apropiadas todas las inclusiones y exclusiones de los participantes?			
Riesgo de sesgo introducido por la selección de participantes	Riesgo: (bajo/alto/incierto)		
Justificación de la calificación de sesgo:			
B. Aplicabilidad			
Describa los participantes incluidos, el contexto y las fechas:			
Preocupación de que los participantes incluidos y el contexto no coinciden con la pregunta de revisión	Preocupación: (bajo/alto/incierto)		
Justificación de la calificación de aplicabilidad:			

Dominio 2: Predictores			
A. Riesgo de sesgos			
Enumerar y describir predictores incluidos en el modelo final, p. definición y momento de la evaluación:			
		Desarrollo	Validación
2.1. ¿Se definieron y evaluaron los predictores de manera similar para todos los participantes?			
2.2. ¿Se realizaron evaluaciones de los predictores sin conocimiento de los datos del desenlace?			
2.3. ¿Están disponibles todos los predictores en el momento en que se pretende utilizar el modelo?			
Riesgo de sesgo introducido por los predictores o su evaluación	Riesgo: (bajo/alto/incierto)		
Justificación de la calificación de sesgo:			

<b>B. Aplicabilidad</b>			
Preocupación de que la definición, la evaluación o el momento de uso de los predictores en el modelo no coincidan con la pregunta de revisión	Preocupación: (bajo/alto/incierto)		
Justificación de la calificación de aplicabilidad:			

<b>Dominio 3: Desenlaces</b>			
<b>A. Riesgo de sesgos</b>			
Describa el resultado, cómo se definió y determinó, y el intervalo de tiempo entre la evaluación del predictor y la determinación del resultado:			
		<b>Desarrollo</b>	<b>Validación</b>
3.1. ¿Se determinó el desenlace adecuadamente?			
3.2. ¿Se utilizó una definición estándar o preespecificada del desenlace?			
3.3. ¿Se excluyeron los predictores de la definición del desenlace?			
3.4. ¿Se definió y determinó el desenlace de manera similar para todos los participantes?			
3.5. ¿Se determinó el desenlace sin conocimiento de la información de los predictores?			
3.6. ¿Fue apropiado el intervalo de tiempo entre la evaluación de los predictores y la determinación del desenlace?			
Riesgo de sesgo introducido por el desenlace o su determinación	Riesgo: (bajo/alto/incierto)		
Justificación de la calificación de sesgo:			
<b>B. Aplicabilidad</b>			
En qué momento se determinó el resultado:			
Si se utilizó un desenlace compuesto, describa la frecuencia / distribución relativa de cada desenlace contribuyente:			
Preocupación de que el desenlace, su definición, el momento o su determinación no coinciden con la pregunta de revisión	Preocupación: (bajo/alto/incierto)		
Justificación de la calificación de aplicabilidad:			

Dominio 4: Análisis			
A. Riesgo de sesgos			
Describa el número de participantes, el número de predictores candidatos, el número de desenlaces y los eventos por predictor candidato:			
Describa cómo se desarrolló el modelo (por ejemplo, con respecto a la técnica de modelado (por ejemplo, supervivencia o modelo logístico), selección de predictores y definición del grupo de riesgo):			
Describa si el modelo se validó y de qué manera, ya sea internamente (p. ej., Bootstrapping, validación cruzada, muestra dividida al azar) o externamente (p. ej., Validación temporal, validación geográfica, contexto diferente, tipo diferente de participantes):			
Describa las medidas de rendimiento del modelo, p. ej., (re) calibración, discriminación, (re) clasificación, beneficio neto y si se ajustaron por el probable optimismo:			
Describa los participantes que fueron excluidos del análisis:			
Describa los datos faltantes sobre predictores y desenlaces, así como los métodos utilizados para el manejo de los datos faltantes:			
		Desarrollo	Validación
4.1. ¿Hubo un número razonable de participantes con el desenlace?			
4.2. ¿Fueron los predictores continuos y categóricos manejados apropiadamente?			
4.3. ¿Se incluyeron en el análisis todos los participantes inscritos?			
4.4. ¿Fueron los participantes con datos faltantes manejados adecuadamente?			
4.5. ¿Se evitó la selección de predictores basados en análisis univariados?			
4.6. ¿Se explicaron adecuadamente las complejidades de los datos (por ejemplo, censura, riesgos competitivos, muestreo de controles)?			
4.7. ¿Se evaluaron adecuadamente las medidas relevantes de desempeño del modelo?			
4.8. ¿Se tuvieron en cuenta el sobreajuste y el optimismo en el rendimiento del modelo?			
4.9. ¿Los predictores y sus pesos asignados en el modelo final corresponden a los resultados del análisis multivariable?			
Riesgo de sesgo introducido por el análisis	Riesgo: (bajo/alto/incierto)		
Justificación de la calificación de sesgo:			

Paso 4: evaluación general.

Use las siguientes tablas para llegar a juicios generales sobre el riesgo de sesgo y las preocupaciones con respecto a la aplicabilidad de la evaluación del modelo de predicción (desarrollo y / o validación) en todos los dominios evaluados.

Complete para cada evaluación de un modelo distinto.

Alcanzar un juicio general sobre el riesgo de sesgo de la evaluación del modelo de predicción	
Riesgo bajo de sesgo	Si todos los dominios se calificaran de bajo riesgo de sesgo. Si se desarrolló un modelo de predicción sin ninguna validación externa, y se calificó como de bajo riesgo de sesgo para todos los dominios, considere la reducción a un alto riesgo de sesgo. Tal modelo solo puede considerarse como de bajo riesgo de sesgo, si el desarrollo se basó en un conjunto de datos muy grande e incluyó alguna forma de validación interna.
Riesgo alto de sesgo	Si se considera que al menos un dominio tiene un alto riesgo de sesgo.
Riesgo incierto de sesgo	Si se observó un riesgo incierto de sesgo en al menos un dominio y fue de bajo riesgo para todos los demás dominios.

Alcanzar un juicio general sobre la aplicabilidad de la evaluación del modelo de predicción	
Pocas preocupaciones con respecto a la aplicabilidad	Si hay pocas preocupaciones con respecto a la aplicabilidad para todos los dominios, se considera que la evaluación del modelo de predicción tiene pocas preocupaciones con respecto a la aplicabilidad.
Grandes preocupaciones con respecto a la aplicabilidad	Si hay grandes preocupaciones con respecto a la aplicabilidad para al menos un dominio, se considera que la evaluación del modelo de predicción tiene altas preocupaciones con respecto a la aplicabilidad.
Preocupaciones poco claras con respecto a la aplicabilidad	Si hay dudas poco claras (pero no una "gran preocupación") con respecto a la aplicabilidad de al menos un dominio, se considera que la evaluación del modelo de predicción tiene dudas poco claras con respecto a la aplicabilidad en general.

Juicio general sobre el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de la evaluación del modelo de predicción		
Juicio general del riesgo de sesgo	Riesgo: (bajo/alto/incierto)	
Resumen de las fuentes de sesgo potencial:		
Juicio general de aplicabilidad	Preocupación: (bajo/alto/incierto)	
Resumen de las preocupaciones de aplicabilidad:		

Anexo D. Lista de verificación TRIPOD: Desarrollo y validación de un modelo de predicción.

Sección / tema	Ítem		Ítem de la lista de chequeo	Página
Título y resumen				
Título	1	D; V	Identifique el estudio como el desarrollo y / o validación de un modelo de predicción multivariable, la población objetivo y el desenlace a predecir.	
Resumen	2	D; V	Proporcione un resumen de objetivos, diseño del estudio, entorno, participantes, tamaño de la muestra, predictores, resultado, análisis estadístico, resultados y conclusiones.	
Introducción				
Contexto previo y objetivos	3a	D; V	Explicar el contexto clínico (incluso si es diagnóstico o pronóstico) y la justificación para desarrollar o validar el modelo de predicción multivariable, incluyendo referencias a los modelos existentes.	
	3b	D; V	Especifique los objetivos, incluyendo si el estudio describe el desarrollo o validación del modelo o ambos.	
Métodos				
Fuente de datos	4a	D; V	Describa el diseño del estudio o la fuente de datos (por ejemplo, ensayo aleatorio, cohorte o registro clínico), por separado para los conjuntos de datos de desarrollo y validación, si corresponde.	
	4b	D; V	Especifique las fechas clave del estudio, incluido el inicio de la inclusión; fin de la inclusión; y, si corresponde, el fin del seguimiento.	
Participantes	5a	D; V	Especificar elementos clave del contexto del estudio (por ejemplo, atención primaria, atención secundaria, población general) incluyendo el número y ubicación de los centros.	
	5b	D; V	Describa los criterios de elegibilidad para los participantes.	
	5c	D; V	Dar detalles de los tratamientos recibidos, si corresponde.	
Desenlace	6a	D; V	Definir claramente el resultado que predice el modelo de predicción, incluyendo cómo y cuando se evalúa.	

	6b	D; V	Informe cualquier acción para evaluar ciegamente el resultado a predecir.	
Predictores	7a	D; V	Definir claramente todos los predictores utilizados para desarrollar o validar el modelo de predicción multivariable, incluyendo cómo y cuándo se midieron.	
	7b	D; V	Informe cualquier acción para evaluar ciegamente los predictores del resultado y otros predictores.	
Tamaño de muestra	8	D; V	Explique cómo se llegó al tamaño de muestra del estudio.	
Datos faltantes	9	D; V	Describa cómo se manejaron los datos faltantes (por ejemplo, análisis de casos completos, imputación simple, imputación múltiple) con detalles de cualquier método de imputación.	
Métodos de análisis estadístico	10a	D	Describa cómo se manejaron los predictores en los análisis.	
	10b	D	Especifique el tipo de modelo, todos los procedimientos de construcción del modelo (incluida cualquier selección de predictores), y método de validación interna.	
	10c	V	Para la validación, describa cómo se calcularon las predicciones.	
	10d	D; V	Especifique todas las medidas utilizadas para evaluar el desempeño del modelo y, si corresponde, comparar múltiples modelos.	
	10e	V	Describa cualquier actualización del modelo (por ejemplo, recalibración) que surja de la validación, si se realiza.	
Grupos de riesgo	11	D; V	Proporcione detalles sobre cómo se crearon los grupos de riesgo, si se hizo.	
Desarrollo vs validación	12	V	Para la validación, identifique cualquier diferencia con los datos de desarrollo en el contexto, los criterios de elegibilidad, resultados y predictores.	
<b>Resultados</b>				
Participantes	13a	D; V	Describa el flujo de participantes a través del estudio, incluyendo el número de participantes con y sin el resultado y, si corresponde, un resumen del tiempo de seguimiento. Un diagrama puede ser útil.	
	13b	D; V	Describa las características de los participantes (demografía básica, características clínicas, predictores	

			disponibles), incluido el número de participantes con datos faltantes para predictores y desenlace.	
	13c	V	Para la validación, muestre una comparación con los datos de desarrollo del modelo de la distribución de variables importantes (demografía, predictores y resultados).	
Desarrollo del modelo	14a	D	Especifique el número de participantes y de desenlaces en cada análisis.	
	14b	D	Si se hace, informe la asociación no ajustada entre cada predictor candidato y el desenlace.	
Especificación del modelo	15a	D	Presente el modelo de predicción completo para permitir predicciones individuales (es decir, todos los coeficientes de regresión e intercepto del modelo o supervivencia basal en un momento dado).	
	15b	D	Explique cómo usar el modelo de predicción.	
Rendimiento del modelo	16	D; V	Informe las medidas de rendimiento (con IC) para el modelo de predicción.	
Actualización del modelo	17	V	Si se hizo, informe los resultados de cualquier actualización del modelo (es decir, especificación del modelo, rendimiento del modelo).	
<b>Discusión</b>				
Limitaciones	18	D; V	Discuta cualquier limitación del estudio (como muestra no representativa, pocos eventos por predictor, datos faltantes).	
Interpretación	19a	V	Para la validación, discuta los resultados con referencia al rendimiento en los datos de desarrollo del modelo y cualquier otro dato de validación.	
	19b	D; V	Dar una interpretación general de los resultados, considerando objetivos, limitaciones, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.	
Implicaciones	20	D; V	Discuta el posible uso clínico del modelo y las implicaciones para futuras investigaciones.	
<b>Otra información</b>				
Información suplementaria	21	D; V	Proporcionar información sobre la disponibilidad de recursos suplementarios, como protocolo del	

			estudio, calculadora web y bases de datos.	
Financiación	22	D; V	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores para el presente estudio.	

\* Los ítems relevantes solo para el desarrollo de un modelo de predicción se denotan con D, los ítems relacionados únicamente con la validación de un modelo de predicción son denotados por V, y los ítems relacionados con ambos se denotan D; V. Recomendamos utilizar la lista de verificación del TRIPOD junto con el documento de explicación y elaboración TRIPOD.



Anexo E. Investigación original. Restrepo-Escobar *et al.* *Predictive models of infection in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review*. *Lupus* 2021; 30(3):421–430.

<https://doi.org/10.1177/0961203320983462>

Referencia: 94

(10 páginas)

Anexo F. Estrategia de búsqueda principal usada en la base de datos Pubmed.

1. ("infection"[Text Word])
2. ("lupus"[Text Word])
3. ("lupus erythematosus"[Text Word])
4. ("lupus erythematosus, systemic"[Text Word])
5. 2 OR 3 OR 4
6. (((validate OR predict\$.ti. OR rule\$) OR (predict\$ AND (outcome\$ OR risk\$ OR model\$)) OR ((history OR variable\$ OR criteria OR scor\$ OR characteristic\$ OR finding\$ OR factor\$) AND (predict\$ OR model\$ OR decision\$ OR identify OR prognose)) OR (decision\$ AND (model\$ OR clinical\$ OR logistic models/)) OR (prognostic AND (history OR variable\$ OR criteria OR scor\$ OR characteristic\$ OR finding\$ OR factor\$ OR model\$))))
7. 1 AND 5 AND 6

Anexo G. Formulario CHARMS-PF para la extracción de datos de los estudios individuales incluidos sobre factores pronósticos, basada en la lista de chequeo original CHARMS diseñada para estudios primarios sobre modelos predictivos.

Dominio	Ítem específico	Comentario
Fuente de los datos	Diseño del estudio	
Participantes	Elegibilidad y método de reclutamiento	
	Descripción de los participantes (criterios de inclusión y exclusión; caracterización de base)	
	Detalles de los tratamientos recibidos	
	Fechas del estudio	
Desenlace(s) a ser predicho(s)	Definición del desenlace y método de medición	
	¿Se usó la misma definición y método de medición en todos los pacientes?	
	Desenlace simple o compuesto	
	¿Se evaluó el desenlace sin conocimiento de los predictores?	
	¿Los predictores formaron parte del desenlace?	
	Tiempo de aparición del desenlace o resumen de la duración del seguimiento	
Factores pronósticos	Número y tipo de factores pronósticos	
	Definición y método de medición de cada uno de los factores pronósticos	
	Momento de la medición de los factores pronósticos	
	¿La evaluación de los factores pronósticos se hizo sin conocer el desenlace y en forma independiente entre ellos?	
	Manejo de los factores pronósticos en el modelamiento	
Tamaño de muestra	¿Se realizó un cálculo de tamaño de muestra?, ¿cómo se hizo?	
	Número de participantes y número de eventos	
	Número de eventos con relación al número de factores pronósticos	

Datos faltantes	Número de participantes con cualquier valor ausente (factores pronóstico y desenlaces)	
	Número de participantes con datos ausentes para cada factor pronóstico	
	Detalles sobre pérdidas de seguimiento y para desenlaces de tiempo al evento número de censuras	
	Manejo de los datos faltantes	
Análisis	Método de modelamiento	
	Cumplimiento de supuestos. Para desenlaces de tiempo al evento y análisis de hazard ratios, cómo se evaluaron los riesgos no proporcionales	
	Método de selección de factores pronósticos para inclusión en el modelo multivariado	
	Método de selección de factores pronóstico durante el modelamiento y criterio usado	
	Método de manejo de cada factor pronóstico continuo, incluyendo puntos de corte y su justificación y método para identificar relaciones no lineales	
Resultados	Estimaciones ajustadas y no ajustadas del efecto pronóstico para cada factor con sus intervalos de confianza	
	Conjunto de factores de ajuste usado para la estimación ajustada de cada factor pronóstico	
Interpretación y discusión	Interpretación de los resultados presentados	
	Comparación con otros estudios, discusión de la generalizabilidad, fortalezas y limitaciones	

Anexo H. Herramienta QUIPS (quality in prognostic factor studies) para clasificar el riesgo de sesgos de los estudios primarios sobre factores pronósticos.

Dominios	Ítems marcadores	Riesgo de sesgos
1. Participantes	(a) Adecuada participación en el estudio de las personas elegibles (b) Descripción de la población objetivo o población de interés (c) Descripción de la muestra de estudio de referencia (d) Descripción adecuada del marco de muestreo y reclutamiento (e) Descripción adecuada del período y lugar de reclutamiento (f) Descripción adecuada de los criterios de inclusión y exclusión.	Alto: es muy probable que la relación entre el FP y el resultado sea diferente para participantes y no participantes elegibles Moderado: la relación entre el FP y el resultado puede ser diferente para participantes y no participantes elegibles Bajo: es poco probable que la relación entre el FP y el resultado sea diferente para participantes y no participantes elegibles
2. Pérdidas del estudio	(a) Tasa de respuesta adecuada para los participantes del estudio (b) Descripción de los intentos de recopilar información sobre los participantes que abandonaron (c) Se proporcionan las razones de la pérdida durante el seguimiento. (d) Descripción adecuada de los participantes perdidos durante el seguimiento (e) No hay diferencias importantes entre los participantes que completaron el estudio y los que no lo hicieron	Alto: es muy probable que la relación entre el FP y el resultado sea diferente para participantes que completan y no completan Moderado: la relación entre el FP y el resultado puede ser diferente para participantes que completan y no completan Bajo: es poco probable que la relación entre el FP y el resultado sea diferente para participantes que completan y no completan
3. Medición del factor pronóstico	(a) Se proporciona una definición o descripción clara del FP (b) El método de medición de FP es	Alto: es muy probable que la medición del FP sea diferente para diferentes niveles del resultado de interés

	<p>adecuadamente válido y confiable</p> <p>(c) Se informan variables continuas o se utilizan puntos de corte apropiados</p> <p>(d) El método y la configuración de la medición de FP son los mismos para todos los participantes del estudio</p> <p>(e) La proporción adecuada de la muestra del estudio tiene datos completos para el FP</p> <p>(f) Se utilizan métodos de imputación apropiados para los datos de FP faltantes</p>	<p>Moderado: la medición del FP puede ser diferente para diferentes niveles del resultado de interés</p> <p>Bajo: es poco probable que la medición del FP sea diferente para diferentes niveles del resultado de interés</p>
4. Medición del desenlace	<p>(a) Se proporciona una definición clara del desenlace</p> <p>(b) El método de medición del desenlace utilizado es adecuadamente válido y confiable</p> <p>(c) El método y la configuración de la medición del desenlace es el mismo para todos los participantes del estudio</p>	<p>Alto: es muy probable que la medición del desenlace sea diferente relacionado con el nivel de referencia del FP</p> <p>Moderado: la medida del desenlace puede ser diferente relacionada al nivel de referencia del FP</p> <p>Bajo: es poco probable que la medición del desenlace sea diferente relacionado con el nivel de referencia del FP</p>
5. Ajuste por otros factores pronósticos	<p>(a) Se miden todos los otros FP importantes</p> <p>(b) Se proporcionan definiciones claras de los FP importantes medidos</p> <p>(c) La medición de todos los FP importantes es adecuadamente válida y confiable</p> <p>(d) El método y la configuración de la medición de FP son los mismos para todos los participantes del estudio</p>	<p>Alto: es muy probable que el efecto observado del FP sobre el resultado esté distorsionado por otro factor relacionado con el FP y el resultado</p> <p>Moderado: el efecto observado del FP en el resultado puede verse distorsionado por otro factor relacionado con el FP y el resultado</p> <p>Bajo: es poco probable que el efecto observado del FP sobre el resultado</p>

	<p>(e) Se utilizan métodos apropiados para tratar los valores faltantes de PF, como la imputación múltiple</p> <p>(f) Los FP importantes se contabilizan en el diseño del estudio</p> <p>(g) Los FP importantes se contabilizan en el análisis</p>	<p>sea distorsionado por otro factor relacionado con el FP y el resultado</p>
6. Análisis estadístico e informes	<p>(a) Presentación suficiente de datos para evaluar la adecuación de la estrategia analítica</p> <p>(b) La estrategia para la construcción de modelos es apropiada y se basa en un marco conceptual o modelo</p> <p>(c) El modelo estadístico seleccionado es adecuado para el diseño del estudio.</p> <p>(d) No hay informes selectivos de resultados</p>	<p>Alto: es muy probable que los resultados informados sean espurios o sesgados en relación con el análisis o los informes</p> <p>Moderado: los resultados informados pueden ser espurios o sesgados en relación con el análisis o los informes</p> <p>Bajo: es poco probable que los resultados informados sean espurios o sesgados en relación con el análisis o los informes</p>

Anexo I. Investigación original. Restrepo-Escobar *et al.* *Predictive Factors of Hospital-Acquired Bacterial Infections in Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. *J Clin Rheumatol* 2023;29:240-244.

[https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/9900/Predictive\\_Factors\\_of\\_Hospital\\_Acquired\\_Bacterial.107.aspx](https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/9900/Predictive_Factors_of_Hospital_Acquired_Bacterial.107.aspx)

Referencia: 160

(5 páginas)



Anexo J. Tabla operativa de variables.

Variable	Definición	Naturaleza y escala de medición	Rango y unidades	Fuente y momento de la medición
Edad	Años cumplidos al momento del ingreso al hospital	Cuantitativa discreta, de razón	0-120 años	Tomada de la historia clínica del ingreso al hospital
Sexo	Sexo biológico	Cualitativa, nominal	0: Mujer 1: Hombre	Tomado de la historia clínica
Diabetes	Antecedente reportado de diabetes mellitus 1 o 2	Cualitativa, nominal	0: No 1: Sí	Tomado de la historia clínica elaborada por reumatólogo, internista o pediatra
Nefritis	Nefritis lúpica en cualquier momento	Cualitativa, nominal	0: No 1: Sí	Tomado de la historia clínica
Actividad lúpica	Nivel de actividad del lupus eritematoso sistémico de acuerdo con la escala SLEDAI	Cualitativa, ordinal	0-105	Calculado con la información clínica y paraclínica reportada en la historia clínica. En ausencia de estos tomar el valor registrado por los médicos tratantes, o usar el reporte de negativo vs positivo, o de consumido vs normal, para el anti-DNA y el complemento, respectivamente.
Daño	Daño acumulado de acuerdo con el puntaje SLICC	Cualitativa, ordinal	0-47	Calculado con la información clínica y paraclínica reportada en la historia clínica

Hemoglobina	Concentración de hemoglobina en gramos por decilitro	Cuantitativa discreta, de razón	0-25 g/dl	Tomado del primer hemograma disponible dentro de las primeras 72 horas del ingreso o en ausencia de estos se tomará de un hemograma tomado dentro de las 48 horas previas en el sitio de remisión
Neutrófilos	Concentración de neutrófilos sanguíneos por microlitro	Cuantitativa discreta, de razón	0-100000 por microlitro	Tomado del primer hemograma disponible dentro de las primeras 72 horas del ingreso o en ausencia de estos se tomará de un hemograma tomado dentro de las 48 horas previas en el sitio de remisión
Linfocitos	Concentración de linfocitos sanguíneos por microlitro	Cuantitativa discreta, de razón	0-100000 por microlitro	Tomado del primer hemograma disponible dentro de las primeras 72 horas del ingreso o en ausencia de estos se tomará de un hemograma tomado dentro de las 48 horas

				previas en el sitio de remisión
Proteína C reactiva	Concentración de PCR en mg/dl	Cuantitativa continua, de razón	0-100 mg/dl	Tomado del primer valor disponible en la historia clínica dentro de las primeras 72 horas de ingreso
Albúmina	Concentración sérica de albúmina	Cuantitativa continua, de razón	0-10 gramos por decilitro	Tomado de la historia clínica de ingreso o de remisión del valor más cercano a la fecha de ingreso sin exceder una semana de diferencia
Creatinina	Concentración sérica de creatinina	Cuantitativa continua, de razón	0-30 miligramos por decilitro	Tomado del primer valor disponible en la historia clínica dentro de las primeras 72 horas de ingreso
Proteinuria	Concentración de proteínas en muestra aislada de orina	Cuantitativa, continua, de razón	0-1000 miligramos por decilitro	Tomado del primer valor disponible en la historia clínica dentro de las primeras 72 horas de ingreso
Esteroides	Dosis diaria promedio de prednisolona o equivalente durante el mes previo	Cuantitativa continua, de razón	0-100 miligramos diarios	Tomado de la historia clínica de ingreso o de remisión. Si hubiera datos no concordantes se dará prioridad a la información reportada por reumatología, en segundo lugar, a la reportada por medicina interna

				o pediatría, o en ausencia de estas a la reportada por el médico de urgencias
Inmunosupresor	Consumo durante el mes previo, por al menos 1 semana, de cualquier dosis de cualquiera de los siguientes inmunosupresores: ciclofosfamida oral o intravenosa, mofetil micofenolato, azatioprina o ciclosporina	Cualitativa, nominal	0: No 1: Sí	Tomado de la historia clínica de ingreso o de remisión. Si hubiera datos no concordantes se dará prioridad a la información reportada por reumatología, en segundo lugar, a la reportada por medicina interna o pediatría, o en ausencia de estas a la reportada por el médico de urgencias
Antimalárico	Consumo durante el mes previo, por al menos 1 semana, de cualquier dosis de cualquiera de los siguientes antimaláricos: cloroquina o hidroxicloroquina	Cualitativa, nominal	0: No 1: Sí	Tomado de la historia clínica de ingreso o de remisión. Si hubiera datos no concordantes se dará prioridad a la información reportada por reumatología, en segundo lugar, a la reportada por medicina interna o pediatría, o en ausencia de estas a la reportada por el médico de urgencias

Bolos de esteroide	Miligramos de esteroide aplicados a dosis mayor o igual de 250 mg día de prednisolona o equivalente, durante la semana previa al ingreso o durante la estancia. En niños se considerará bolo cuando la dosis diaria sea mayor o igual a 5 mg/kg.	Cuantitativa discreta, de razón	0-10000 mg	Se sumarán los miligramos de los bolos aplicados en la semana previa hasta el ingreso, entre las cero y hasta las 120 horas, y a partir de las 120 horas hasta las 240 horas. Se tomará de la información registrada en la historia clínica de ingreso o remisión dando prioridad a lo registrado por reumatología, medicina interna/pediatría o finalmente del médico de urgencias. Se verificará con el registro de medicamentos de enfermería.
Ciclofosfamida	Miligramos de ciclofosfamida aplicados durante la estancia	Cuantitativa discreta, de razón	0-5000 mg	Se sumarán los miligramos de ciclofosfamida aplicados entre las cero y hasta las 120 horas, y a partir de las 120 horas hasta las 240 horas. Se tomará de la información registrada en la historia clínica y se verificará con el registro de medicamentos de enfermería

Catéter venoso central	Uso de catéter venoso central, para cualquier uso: administrar medicamentos, medir presiones, hemodiálisis, plasmaféresis, etc	Cualitativa, nominal	0: No 1: Sí	<p>Se tomará la información registrada en la historia clínica de ingreso. Se evaluará en 3 momentos diferentes de la siguiente manera:</p> <p>Hora 0: si el paciente ingresó o no con un CVC.</p> <p>Hora 120: si el paciente tuvo un CVC por al menos 24 horas en los primeros 5 días de estancia.</p> <p>Hora 240: si el paciente tuvo un CVC por al menos 24 horas entre los días 5 y 10 de estancia.</p>
Sonda vesical	Uso de sonda vesical permanente	Cualitativa, nominal	0: No 1: Sí	<p>Se tomará la información registrada en la historia clínica de ingreso. Se evaluará en 3 momentos diferentes de la siguiente manera:</p> <p>Hora 0: si el paciente ingresó o no con una SV.</p> <p>Hora 120: si el paciente tuvo una SV por al menos 24 horas</p>

				<p>en los primeros 5 días de estancia.</p> <p>Hora 240: si el paciente tuvo una SV por al menos 24 horas entre los días 5 y 10 de estancia.</p>
Cirugía	Ser llevado durante la estancia a cualquier procedimiento quirúrgico, excepto procedimientos menores como suturas superficiales, resección de lesiones en piel, biopsias de ganglios axilares o inguinales	Cualitativa, nominal	0: No 1: Sí	Se tomará la información de la historia clínica. Se evaluará a las 120 horas si el paciente tuvo cirugía durante los 5 días previos
Cuidado intensivo	Ingreso durante más de 24 horas a unidad de cuidados intensivos	Cualitativa, nominal	0: No 1: Sí	Se tomará la información de la historia clínica. Se evaluará a las 120 horas si el paciente tuvo ingreso a UCI por al menos 24 horas durante los 5 días previos

Anexo K. Análisis de datos, imputación de datos faltantes, análisis de sensibilidad y análisis exploratorios realizados.

Etapa de desarrollo.

Archivo en Excel: "etapa 3 desarrollo modelo base anónima".

Copiada a Stata. 50 variables; 1686 observaciones.

Se verifica que las variables cuantitativas aparecen de color negro.

Se revisó la completitud de las bases de datos.

Se crearon dos archivos derivados a partir de este con los pacientes que seguían hospitalizados y no se habían infectado al día 5 y al día 10, respectivamente.

Se verificaron promedios, medianas y rangos, en forma global y de acuerdo con el desarrollo del desenlace, para detectar y corregir posibles valores extremos o inconsistencias durante el registro de la información.

codebook

summarize edad, detail

by infeccion, sort : summarize edad, detail

Se analizó la frecuencia y porcentaje de datos faltantes.

misstable summarize



Variable	Obs=.	Obs>.	Obs<.	Obs<.		
				Unique values	Min	Max
tiempoalev-o	1,449		237	30	2	33
peso	350		1,336	320	26	118
antidna	524		1,162	11	0	5120
c3	302		1,384	499	2	199
c4	304		1,382	355	.2	66.4
hb	22		1,664	146	2.2	20.6
neutrofilos	28		1,658	>500	100	27900
linfocitos	49		1,637	>500	40	10100
plaquetas	34		1,652	487	0	861
vsg	407		1,279	125	2	198
pcr	306		1,380	>500	0	38
albumina	845		841	168	.9	5
creatinina	43		1,643	376	.21	22.8
bun	116		1,570	491	2.1	174
proteinuria	281		1,405	28	0	1000
proteinas24h	886		800	>500	6.8	23000
fosfatasa	921		765	308	14	3357
pdn120a240	388		1,298	62	0	100
bolosmg1~240	384		1,302	21	0	3000
cfm120a240	386		1,300	16	0	2400
cvchora120	213		1,473	2	0	1
cvchora240	855		831	2	0	1
svhora120	213		1,473	2	0	1
svhora240	855		831	2	0	1

Fueron excluidas las siguientes 6 variables por presentar datos ausentes mayor del 20%: peso, albúmina, anti-DNA, fosfatasa alcalina, proteinuria en 24 horas y VSG.

No se observó un patrón específico de pérdida de datos.

misstable patterns

misstable tree

Missing-value patterns  
(1 means complete)

Percent	Pattern															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
9%	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0
<1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0

(Fragmento de la tabla de patrones de pérdida. Los otros 372 patrones mostraron frecuencias menores del 1%).

En ningún caso se observó que el patrón de pérdida de alguna variable estuviera anidado con la pérdida de datos de otra variable.

## misstable nested

1. hb(22)
2. neutrofilos(28)
3. plaquetas(34)
4. creatinina(43)
5. linfocitos(49)
6. bun(116)
7. proteinuria(281)
8. c3(302)
9. c4(304)
10. pcr(306)
11. peso(350)
12. vsg(407)
13. antitdna(524)
14. albumina(845)
15. proteinas24h(886)
16. fosfatasa(921)

Se asumió entonces una pérdida aleatoria de datos y se llevó a cabo un proceso de imputación múltiple de datos faltantes por medio del método de ecuaciones encadenadas:

Se imputaron las siguientes variables: complemento C3 y C4, hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, PCR, creatinina, BUN y proteinuria en muestra aislada.

Los porcentajes de datos faltantes de estas variables imputadas fueron: C3 18%; C4 18.1%; hemoglobina 1.3%; neutrófilos 1.7%; linfocitos 2.9%; plaquetas 2%; PCR 18.1%; creatinina 2.6%; BUN 6.9% y proteinuria en muestra aislada 16.7%.

Las variables incluidas en el modelo de imputación fueron:

Las mismas variables a imputar: complemento C3 y C4, hemoglobina, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, PCR, creatinina, BUN y proteinuria en muestra aislada;

La variable desenlace: infección;

Las otras variables independientes del modelo predictivo para aplicar al ingreso: edad, sexo, SLEDAI, SLICC, dosis promedio día de esteroide durante el último mes, inmunosupresor y antimalárico durante el último mes, bolos de esteroide en la última semana, catéter venoso central o sonda urinaria al ingreso;

Y las variables auxiliares: nefritis, diabetes, esteroide oral o en bolos durante primeros 5 días, ciclofosfamida durante primeros 5 días, cirugía mayor o ingreso a UCI durante primeros 5 días.

Proceso de imputación múltiple:

```
. mi set wide
```

```
. mi register imputed c3 c4 hb neutrofilos linfocitos plaquetas pcr creatinina bun  
proteinuria
```

```
. mi set M = 0
```

```
. mi impute chained (regress) c3 hb c4 neutrofilos linfocitos plaquetas pcr creatinina bun
proteinuria = infeccion edad sexo nefritis diabetes sledai slicc esteroide1m pdn0a120
inmunosup1m amalarico1m bolosmg1sem bolosmg0a120 cfm0a120 cvchora0 svhora0
cirugia0a120 uci0a120, add(20) rseed(123456)
```

```
Multivariate imputation          Imputations =    20
Chained equations                added =    20
Imputed: m=1 through m=20      updated =     0

Initialization: monotone        Iterations =   200
                                burn-in =    10

      c3: linear regression
      hb: linear regression
      c4: linear regression
neutrofilos: linear regression
linfocitos: linear regression
plaquetas: linear regression
      pcr: linear regression
      creatinina: linear regression
      bun: linear regression
      proteinuria: linear regression
```

Variable	Observations per <i>m</i>			Total
	Complete	Incomplete	Imputed	
c3	1384	302	302	1686
hb	1664	22	22	1686
c4	1382	304	304	1686
neutrofilos	1658	28	28	1686
linfocitos	1637	49	49	1686
plaquetas	1652	34	34	1686
pcr	1380	306	306	1686
creatinina	1643	43	43	1686
bun	1570	116	116	1686
proteinuria	1405	281	281	1686

(complete + incomplete = total; imputed is the minimum across *m* of the number of filled-in observations.)

## Desenlaces por hospital

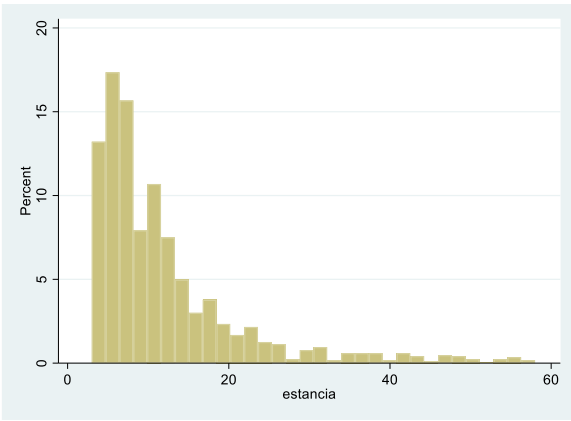
tab hospital infeccion, chi row

hospital	infeccion		Total
	0	1	
HUSVF	486 84.67	88 15.33	574 100.00
hptu	421 89.01	52 10.99	473 100.00
ipsu	542 84.82	97 15.18	639 100.00
Total	1,449 85.94	237 14.06	1,686 100.00

Pearson chi2(2) = 5.1123 Pr = 0.078

Días de estancia:

hist estancia, percent



Mediana 9 (RIQ 6-15)

Promedio 12.9 días.

Estancia por hospital:  
by hospital, sort : summarize estancia, detail

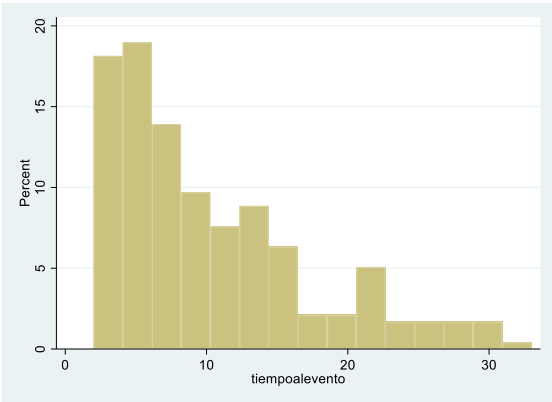
Mediana, RIQ

Husvf: 10 (7-17)

Hptu: 8 (6-12)

Hama: 9 (6-15)

Tiempo al evento:  
hist tiempoevento, percent



Mediana 8 (RIQ 5-14)

Promedio 10.4 días.

Tiempo al evento por hospital:

by hospital, sort : summarize tiempoalevento, detail

Mediana, RIQ

Husvf: 8 (4-13)

Hptu: 7 (6-13.5)

Hama: 10 (6-15)

Análisis bivariado muestra inicial al ingreso, datos completos:

Cuantitativas:

Prueba de normalidad Shapiro Wilk.

swilk edad

Ninguna variable cuantitativa mostró distribución normal.

summarize edad, detail

by infeccion, sort : summarize edad, detail

Prueba de Mann Whitney Wilcoxon

ranksum edad, by(infeccion)

Cualitativas:

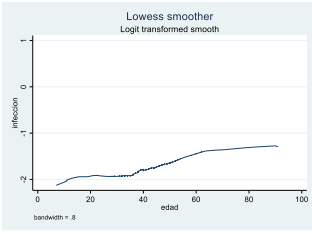
Frecuencias y porcentajes, total y por grupo según desenlace.

Prueba de Chi cuadrado

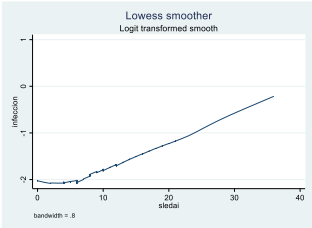
tab sexo infeccion, chi row

Verificación de monotonía de variables cuantitativas:

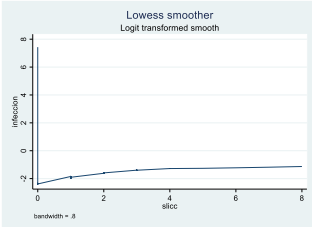
lowess infeccion edad, logit



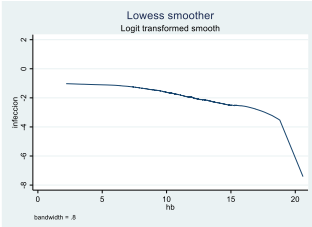
lowess infeccion sledai, logit



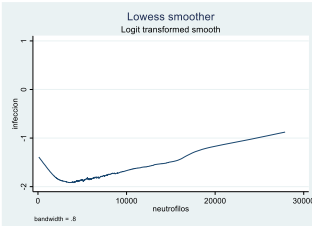
lowess infeccion slicc, logit



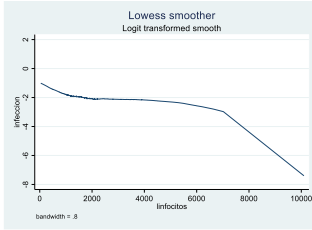
lowess infeccion hb, logit



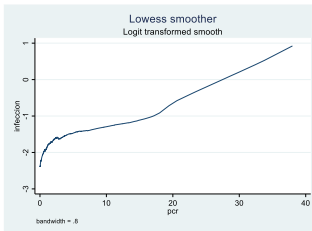
lowess infeccion neutrofilos, logit



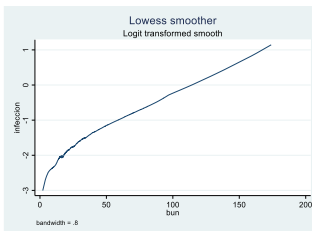
### lowess infeccion linfocitos, logit



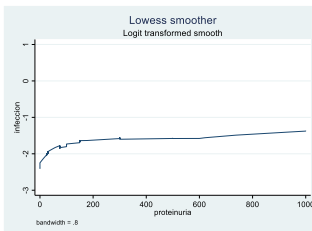
### lowess infeccion pcr, logit



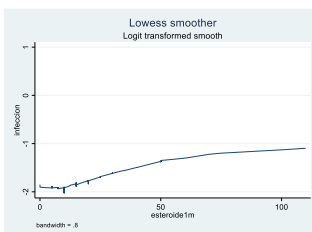
### lowess infeccion bun, logit



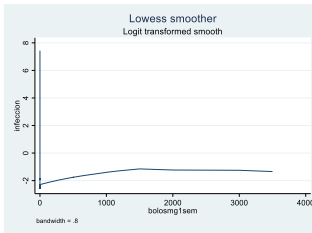
### lowess infeccion proteinuria, logit



### lowess infeccion esteroide1m, logit



## lowess infeccion bolosmg1sem, logit



Selección y estimación, técnica de penalización LASSO, para cada una de las 20 bases de datos imputadas, método adaptativo:

lasso logit infeccion edad sexo sledai slicc \_1\_hb \_1\_neutrofilos \_1\_linfocitos \_1\_bun \_1\_pcr \_1\_proteinuria esteroide1m inmunosup1m amalarico1m bolosmg1sem cvchora0 svhora0, selection(adaptive) rseed(54321)

El procedimiento de selección y estimación se llevó a cabo en cada una a de las 20 bases de datos. Se muestra el resultado obtenido con la base de datos imputada número 1.

```
Lasso logit model           No. of obs   =   1,686
                          No. of covariates =    16
Selection: Adaptive        No. of lasso steps =    2
```

Final adaptive step results

ID	Description	lambda	No. of nonzero coef.	Out-of-sample dev. ratio	CV mean deviance
67	first lambda	.3016638	0	0.0014	.8130883
105	lambda before	.0087937	11	0.1107	.7221232
* 106	selected lambda	.0080125	11	0.1107	.7220754
107	lambda after	.0073007	12	0.1107	.7220756
152	last lambda	.000111	16	0.1086	.7238338

```
. lassocoef
```

	active
edad	x
sledai	x
slicc	x
_1_hb	x
_1_bun	x
_1_pcr	x
_1_proteinuria	x
esteroide1m	x
inmunosup1m	x
cvchora0	x
svhora0	x
_cons	x

Los resultados con las variables seleccionadas en cada base de datos imputada se trasladaron a un archivo Excel.



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
1	base	edad	sexo	sledai	slicc	hb	neutrofilos	linfocitos	bun	pcr	proteinuria	esteroide1m	amalarico1m	bolosmg1ser	inmunosup1	cvchora0	svhora0	roc	lfit
2																			
3	1	x		x	x	x			x	x	x	x			x	x	x	0.751 (0.719-0.783)	0.872
4	2	x		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.753 (0.720-0.784)	0.794
5	3	x		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.748 (0.716-0.781)	0.755
6	4	x		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.754 (0.723-0.786)	0.895
7	5	x		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.756 (0.724-0.787)	0.870
8	6	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.753 (0.720-0.785)	0.714
9	7	x		x	x	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.754 (0.722-0.786)	0.735
10	8	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.753 (0.722-0.785)	0.888
11	9	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.753 (0.722-0.784)	0.941
12	10	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.757 (0.726-0.788)	0.869
13	11	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.755 (0.724-0.787)	0.806
14	12	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.748 (0.715-0.781)	0.713
15	13	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.756 (0.724-0.788)	0.792
16	14	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.762 (0.731-0.792)	0.821
17	15	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.754 (0.722-0.786)	0.827
18	16	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.755 (0.723-0.787)	0.806
19	17	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.755 (0.724-0.787)	0.883
20	18	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.747 (0.714-0.779)	0.665
21	19	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.753 (0.721-0.785)	0.813
22	20	x		x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0.753 (0.721-0.785)	0.888
23	Conteo	20	2	20	20	20	0	8	20	20	18	20	3	12	20	20	13		

Se identificaron 9 variables que fueron seleccionadas las 20 veces (la hemoglobina 19 de 20 veces):

edad sledai slicc hb pcr bun esteroide1m inmunosup1m cvchora0

Discriminación y calibración:

predict lassoX

roctab infeccion lassoX

roctab infeccion lassoX, graph

pmcalplot lassoX infeccion

El promedio de discriminación mediante AUC ROC para las 20 bases de datos imputadas fue de 0.75 (0.72-0.78).

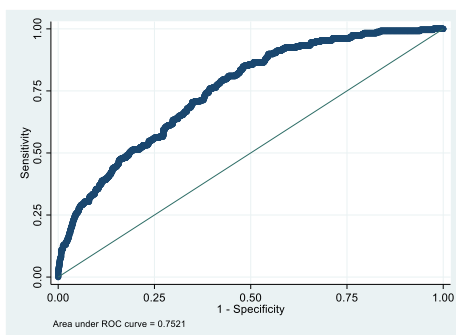
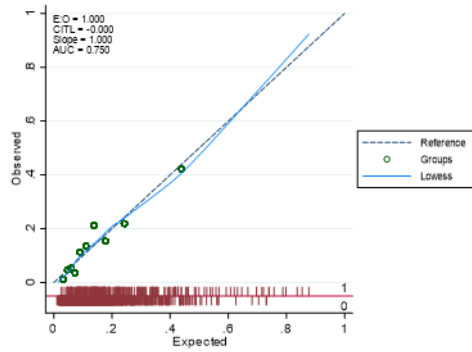
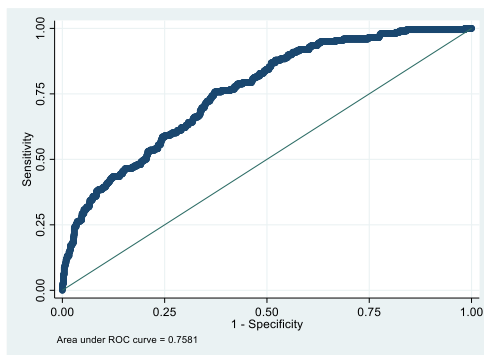


Gráfico de calibración para cada selección lasso:

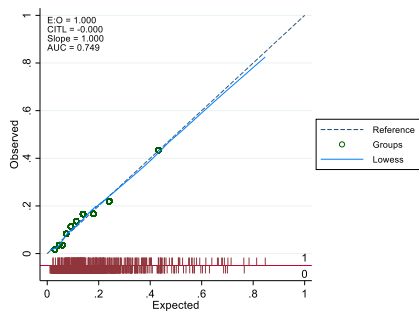


Un análisis de sensibilidad del modelo construido utilizando casos completos ( n = 1299) mostró un área debajo de la curva ROC de 0.76 (0.72-0.79) y una apropiada calibración:

AUC ROC con datos completos: 0.758 (0.724-0.793)



HL con datos completos: 0.847



Coefficientes y errores estándar no penalizados con las 20 bases imputadas:

```
. mi estimate : logistic infeccion edad sledai slicc hb bun pcr esteroide1m inmunosup1m cvchora0
```

```
Multiple-imputation estimates      Imputations      =      20
Logistic regression                Number of obs    =     1,686
                                   Average RVI      =     0.0199
                                   Largest FMI      =     0.1061
DF adjustment: Large sample        DF: min         =   1,722.79
                                   avg             =  659,932.28
                                   max             = 2287069.02
Model F test: Equal FMI           F( 9,358443.7)  =     16.38
Within VCE type: OIM              Prob > F         =     0.0000
```

infeccion	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
edad	.0233142	.0052584	4.43	0.000	.0130078 .0336206
sledai	.0785339	.0108772	7.22	0.000	.057215 .0998528
slicc	.147665	.053373	2.77	0.006	.0430552 .2522748
hb	-.0623067	.0330683	-1.88	0.060	-.1271207 .0025073
bun	.0144599	.0035158	4.11	0.000	.0075683 .0213515
pcr	.0767732	.0179826	4.27	0.000	.0415031 .1120432
esteroide1m	.009886	.0046047	2.15	0.032	.000861 .018911
inmunosup1m	.4301198	.1618271	2.66	0.008	.1129441 .7472955
cvchora0	.9453314	.2803754	3.37	0.001	.3958052 1.494858
_cons	-3.938853	.5073565	-7.76	0.000	-4.933268 -2.944439

Luego se promediaron los coeficientes penalizados de las 9 variables que LASSO estimó en cada uno de los 20 casos.

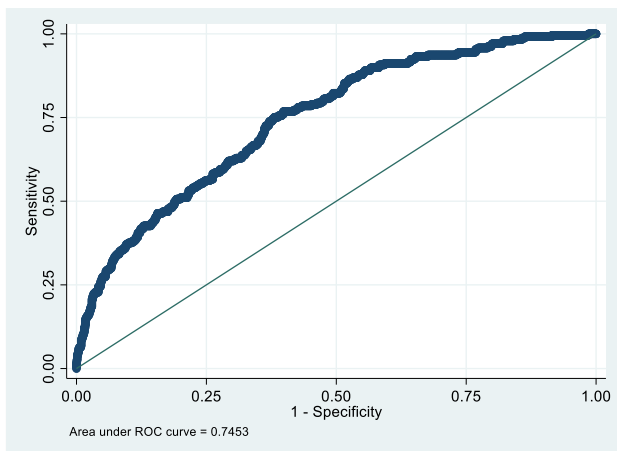
Al comparar con la tabla anterior se observa que efectivamente están penalizados.

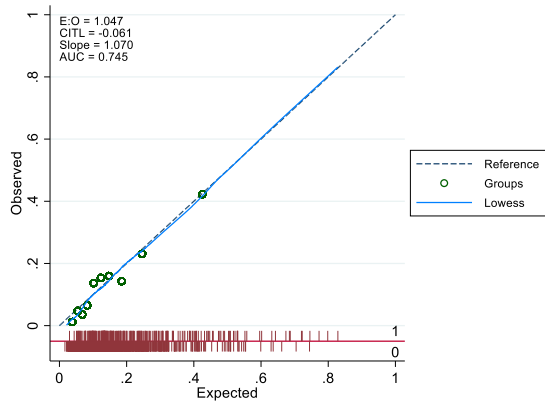
```
edad      sledai      slicc      hb      pcr      bun      esteroide1m  inmunosup  cvchora0
0,019266  0,07529   0,139477  -0,03069  0,069543  0,015482  0,007745    0,321635  0,874576
```

Finalmente, se trasladaron a STATA los coeficientes penalizados como constantes y se construyó la ecuación logística que se aplica a cada caso individual.

```
gen prob_mod1 = 1/(1+exp(-( intercepto+edad* coef_edad+sledai* coef_sledai+slicc*
coef_slicc +hb* coef_hb +pcr* coef_pcr +bun* coef_bun + esteroide1m*
coef_esteroide1m + inmunosup1m* coef_inmunosup1m + cvchora0* coef_cvchora0 )))
```

Discriminación y calibración en una de las 20 bases imputadas:





Desarrollo del modelo para aplicar después de 120 horas de estancia:

Selección y estimación, técnica de penalización LASSO, método adaptativo:

lasso logit infeccion edad sexo sledai slicc pdn0a120 bolosmg0a120 cfm0a120 cvchora120 svhora120 cirugia0a120 uci0a120, selection(adaptive) rseed(54321)

```
Lasso logit model           No. of obs       =      1,267
                          No. of covariates =         11
Selection: Adaptive        No. of lasso steps =          2
```

Final adaptive step results

ID	Description	lambda	No. of nonzero coef.	Out-of-sample dev. ratio	CV mean deviance
47	first lambda	.1695125	0	0.0021	.7662045
77	lambda before	.0104011	7	0.0965	.6908171
* 78	selected lambda	.0094771	7	0.0967	.6906786
79	lambda after	.0086352	7	0.0965	.6908274
121	last lambda	.0001735	10	0.0905	.6954398

\* lambda selected by cross-validation in final adaptive step.

```
. lassocoeff
```

	active
edad	x
sledai	x
slicc	x
pdn0a120	x
cvchora120	x
svhora120	x
cirugia0a120	x
_cons	x

Coefficientes penalizados de las variables seleccionadas:

```
. lassocoef, display(coef, penalized)
```

	active
edad	.0153071
sledai	.0603633
slicc	.2033713
pdn0a120	.0079561
cvchora120	1.086838
svhora120	1.009797
cirugia0a120	.6923217
_cons	-3.802899

predict mod120a

roctab infeccion mod120a

roctab infeccion mod120a, graph

pmcalplot mod120a infeccion

Modelo exploratorio para usar a las 120 horas incluyendo la probabilidad estimada al momento del ingreso:

Se realizó imputación múltiple con el mismo modelo de imputación.

```
. mi set wide
```

```
. mi register imputed c3 c4 hb neutrofilos linfocitos plaquetas pcr creatinina bun  
proteinuria
```

```
. mi set M = 0
```

```
. mi impute chained (regress) c3 hb c4 neutrofilos linfocitos plaquetas pcr creatinina bun  
proteinuria = infeccion edad sexo nefritis diabetes sledai slicc esteroide1m pdn0a120  
inmunosup1m amalarico1m bolosmg1sem bolosmg0a120 cfm0a120 cvchora0 svhora0  
cirugia0a120 uci0a120, add(20) rseed(123456)
```

Se trasladaron a STATA los coeficientes penalizados del modelo para aplicar al ingreso como constantes y se construyó la ecuación logística que se aplica a cada caso individual.

```
gen coef_edad = 0.019266
```

```
gen coef_sledai = 0.07529
```

```
gen coef_slicc = 0.139477
```

```
gen coef_hb = -0.03069
```

```
gen coef_pcr = 0.069543
```

```
gen coef_bun = 0.015482
```

```
gen coef_esteroide1m = 0.007745
```

```
gen coef_inmunosup1m = 0.321635
```

```
gen coef_cvchora0 = 0.874576
```

```
gen intercepto = -3.939509
```

```
gen riesgoalngreso = 1/(1+exp(-( intercepto+edad* coef_edad+sledai* coef_sledai+slicc*  
coef_slicc +_10_hb* coef_hb +_10_pcr* coef_pcr +_10_bun* coef_bun + esteroide1m*  
coef_esteroide1m + inmunosup1m* coef_inmunosup1m + cvchora0* coef_cvchora0 )))
```

Modelo exploratorio con el riesgo medido al ingreso, excluyendo las variables ya incluidas en el modelo del ingreso (edad, sledai y slicc).

```
logit infeccion riesgoalngreso pdn0a120 cvchora120 svhora120 cirugia0a120
```

```
predict mod120b
```

```
roctab infeccion mod120b
```

```
roctab infeccion mod120b, graph
```

```
pmcalplot mod120b infeccion
```

AUC ROC 0.76 (0.72-0.80)

Comparación entre los 2 modelos para aplicar a las 120 horas:

```
roccomp infeccion mod120a mod120b
```

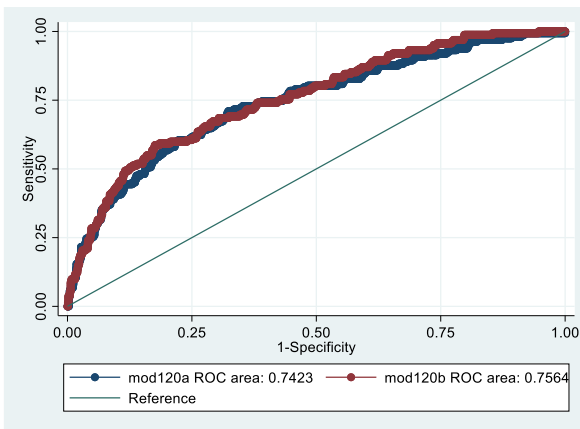
```
. roccomp infeccion mod120a mod120b
```

	Obs	ROC Area	Std. Err.	-Asymptotic Normal— [95% Conf. Interval]	
mod120a	1,267	0.7423	0.0218	0.69961	0.78504
mod120b	1,267	0.7564	0.0206	0.71607	0.79681

```
Ho: area(mod120a) = area(mod120b)
```

```
chi2(1) = 1.29 Prob>chi2 = 0.2559
```

```
roccomp infeccion mod120a mod120b, graph
```



Desarrollo del modelo para aplicar después de 240 horas de estancia:

lasso logit infeccion edad sexo sledai slicc pdn120a240 bolosmg120a240 cfm120a240 cvchora240 svhora240, selection(adaptive) rseed (54321)

```
Lasso logit model          No. of obs      =      577
                          No. of covariates =         9
Selection: Adaptive       No. of lasso steps =         2
```

Final adaptive step results

ID	Description	lambda	No. of nonzero coef.	Out-of-sample dev. ratio	CV mean deviance
39	first lambda	2.767099	0	0.0041	.7824582
85	lambda before	.0383212	7	0.0628	.7303658
* 86	selected lambda	.0349168	7	0.0628	.7303526
87	lambda after	.0318149	7	0.0628	.7303534
113	last lambda	.0028322	7	0.0620	.7309842

\* lambda selected by cross-validation in final adaptive step.

```
. lassocoeff
```

	active
edad	x
sledai	x
slicc	x
pdn120a240	x
cfm120a240	x
cvchora240	x
svhora240	x
_cons	x

Coeficientes penalizados de las variables seleccionadas:

```
. lassocoeff, display(coef, penalized)
```

	active
edad	.013774
sledai	.0338635
slicc	.2651504
pdn120a240	.0146179
cfm120a240	-.0005669
cvchora240	1.157426
svhora240	.6811531
_cons	-3.833744

#### Etapa 4. Validación externa

Archivo en Excel: “base de datos anónima validación externa”.

Copiada a Stata. 56 variables; 531 observaciones.

Se verifica que las variables cuantitativas aparecen de color negro.

Se revisó la completitud de las bases de datos.

Se crearon dos archivos derivados a partir de este con los pacientes que seguían hospitalizados y no se habían infectado al día 5 y al día 10, respectivamente.

Se verificaron promedios, medianas y rangos, en forma global y de acuerdo con el desarrollo del desenlace, para detectar y corregir posibles valores extremos o inconsistencias durante el registro de la información.

codebook

summarize edad, detail

by infeccion, sort : summarize edad, detail

Se analizó la frecuencia y porcentaje de datos faltantes.

misstable summarize

Cohorte de validación externa (n = 531):

Variable	Obs<.			Obs<.		
	Obs=.	Obs>.	Obs<.	Unique values	Min	Max
codigo	288		243	241	229423	7.04e+19
nombres	531		0	0	.	.
peso	103		428	120	18.3	162.6
antidna	58		473	11	0	5120
c3	32		499	263	10.5	213.5
c4	31		500	199	.5	87
neutrofilos	12		519	352	430	36160
linfocitos	12		519	232	100	7600
plaquetas	12		519	307	2	861
vsg	87		444	101	2	140
pcr	70		461	254	.01	169
albumina	195		336	132	1	5
creatinina	9		522	221	.14	19.8
bun	24		507	335	1.6	149.8
proteinuria	67		464	50	0	2770
proteinas24h	214		317	282	40.25	39100
fosfatasa	291		240	153	8.06	1319
pdn120a240	85		446	41	0	100
bolosmg1~240	85		446	18	0	3750
cfm120a240	85		446	12	0	1500
cvchora240	155		376	2	0	1
svhora240	155		376	2	0	1



Percent	Pattern														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
14%	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
<1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0

(Se muestra un fragmento de la tabla. El resto de patrones tuvo también una frecuencia menor del 1%).

Entre los 531 participantes se encontró que la ausencia de datos de plaquetas, neutrófilos y linfocitos estaba relacionada entre ellos (posiblemente porque todas estas variables vienen juntas en el reporte del hemograma). No se observó otra asociación entre la pérdida de datos para otras variables.

1. creatinina(9)
2. plaquetas(12) <-> neutrofilos(12) <-> linfocitos(12)
3. bun(24)
4. c4(31)
5. c3(32)
6. antidna(58)
7. proteinuria(67)
8. pcr(70)
9. vsg(87)
10. peso(103)
11. albumina(195)
12. proteinas24h(214)
13. fosfatasa(291)

Se utilizó el mismo procedimiento y el mismo modelo de imputación establecido durante la fase de desarrollo:

```
. mi impute chained (regress) c3 hb c4 neutrofilos linfocitos plaquetas pcr creatinina bun
proteinuria = infeccion edad sexo nefritis diabetes sledai slicc esteroide1m pdn0a120
inmunosup amalarico1m bolosmg1sem bolosmg0a120 cfm0a120 cvchora0 svhora0
cirugia intensivo, add(20) rseed(123456)
```

```

Multivariate imputation          Imputations =    20
Chained equations                added =    20
Imputed: m=1 through m=20      updated =     0

Initialization: monotone        Iterations =   200
                                burn-in =    10

```

```

c3: linear regression
hb: linear regression
c4: linear regression
neutrofilos: linear regression
linfocitos: linear regression
plaquetas: linear regression
pcr: linear regression
creatinina: linear regression
bun: linear regression
proteinuria: linear regression

```

Variable	Observations per <i>m</i>			Total
	Complete	Incomplete	Imputed	
c3	499	32	32	531
hb	531	0	0	531
c4	500	31	31	531
neutrofilos	519	12	12	531
linfocitos	519	12	12	531
plaquetas	519	12	12	531
pcr	461	70	70	531
creatinina	522	9	9	531
bun	507	24	24	531
proteinuria	464	67	67	531

(complete + incomplete = total; imputed is the minimum across *m* of the number of filled-in observations.)

Análisis bivariado descriptivo.

Comparación entre las cohortes de desarrollo y de validación externa.

Posteriormente, para cada individuo se calculó la probabilidad del desenlace utilizando los coeficientes penalizados y sus errores estándar no penalizados de las variables seleccionadas en los modelos obtenidos durante la etapa de desarrollo.

Esto se realizó para cada uno de los tres modelos propuestos, además del modelo exploratorio a las 120 horas.

Validación externa modelo para aplicar al momento del ingreso:

Se generaron en Stata los coeficientes penalizados obtenidos durante el desarrollo.

```
gen coef_edad = 0.019266
```

```
gen coef_sledai = 0.07529
```

```
gen coef_slicc = 0.139477
```

```
gen coef_hb = -0.03069
```

```
gen coef_pcr = 0.069543
gen coef_bun = 0.015482
gen coef_esteroide1m = 0.007745
gen coef_inmunosup1m = 0.321635
gen coef_cvchora0 = 0.874576
gen intercepto = -3.939509
```

```
gen mod1 = 1/(1+exp(-( intercepto+edad* coef_edad+sledai* coef_sledai+slicc*
coef_slicc +_1_hb* coef_hb +_1_pcr* coef_pcr +_1_bun* coef_bun + esteroide1m*
coef_esteroide1m + inmunosup* coef_inmunosup1m + cvchora0* coef_cvchora0 )))
```

Posteriormente se calculó el desempeño de cada modelo por medio de la evaluación de las propiedades de discriminación, calibración y análisis de curva de decisión.

```
predict mod1
roctab infeccion mod1
roctab infeccion mod1, graph
pmcalplot mod1 infeccion
dca infeccion mod1
```

Modelo para aplicar a las 120 horas:

424 pacientes en riesgo a las 120 horas.

Se trasladaron a Stata los coeficientes penalizados obtenidos durante la fase de desarrollo del modelo para aplicar a las 120 horas.

```
gen edad2 = 0.0154469
gen sledai2 = 0.0604809
gen slicc2 = 0.2038001
gen pdn0a1202 = 0.0080794
gen cvchora1202 = 1.087299
gen svhora1202 = 1.009017
gen cirugia2 = 0.6977981
```

gen intercepto2 = -3.81324

Se calculó la probabilidad esperada del desenlace con los datos de la nueva cohorte.

```
gen mod2a = 1/(1+exp(-( intercepto + edad * edad2 + sledai * sledai2 + slicc * slicc2 +  
pdn0a120 * pdn0a1202 + cvchora120 * cvchora1202 + svhora120 * svhora1202 +  
cirugia * cirugia2))))
```

Para evaluar el modelo exploratorio a las 120 horas que incluye el riesgo medido al momento del ingreso se procedió de manera similar. (modelo 2b)

Se realizó imputación múltiple con el mismo modelo de imputación en la base de datos que incluía los pacientes aún hospitalizados y sin haber sufrido el desenlace.

```
. mi impute chained (regress) c3 hb c4 neutrofilos linfocitos plaquetas pcr creatinina bun  
proteinuria = infeccion edad sexo nefritis diabetes sledai slicc esteroide1m pdn0a120  
inmunosup amalarico1m bolosmg1sem bolosmg0a120 cfm0a120 cvchora0 svhora0  
cirugia intensivo, add(20) rseed(123456)
```

Se obtuvo el riesgo individual al momento del ingreso con los coeficientes penalizados obtenidos durante la fase de desarrollo.

```
gen riesgoalingresso = 1/(1+exp(-( intercepto+edad* coef_edad+sledai* coef_sledai+slicc*  
coef_slicc + hb* coef_hb + pcr* coef_pcr + bun* coef_bun + esteroide1m*  
coef_esteroide1m + inmunosup* coef_inmunosup + cvchora0* coef_cvchora0 )))
```

Se calculó la probabilidad esperada del desenlace con los datos de la nueva cohorte, utilizando el modelo exploratorio construido en la fase de desarrollo. Se incluyó el riesgo evaluado al momento del ingreso. Se excluyeron edad, sledai y slicc que ya estaban incluidas en el modelo del ingreso.

```
gen mod2b = 1/(1+exp(-( intercepto2 + riesgoalingresso + pdn0a120 * pdn0a1202 +  
cvchora120 * cvchora1202 + svhora120 * svhora1202 + cirugia * cirugia2))))
```

```
roctab infeccion mod2b
```

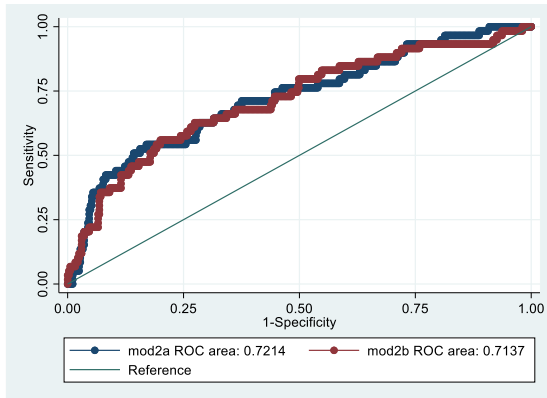
AUC ROC 0.71 (0.64-0.79)

## roccomp infeccion mod2a mod2b

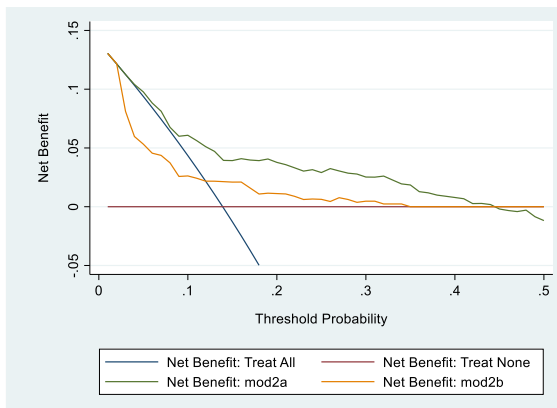
	Obs	ROC Area	Std. Err.	—Asymptotic Normal— [95% Conf. Interval]	
mod2a	424	0.7214	0.0380	0.64687	0.79585
mod2b	424	0.7137	0.0386	0.63811	0.78933

Ho: area(mod2a) = area(mod2b)  
 chi2(1) = 0.14 Prob>chi2 = 0.7083

## roccomp infeccion mod2a mod2b, graph



## dca infeccion mod2a mod2b, xstop(0.5) xlabel(0(0.1)0.5)



Modelo para aplicar a las 240 horas:

220 pacientes en riesgo a las 240 horas.

Se trasladaron a Stata los coeficientes penalizados obtenidos durante la fase de desarrollo del modelo para aplicar a las 240 horas.

gen edad3 = 0.013774

gen sledai3 = 0.0338635

gen slicc3 = 0.2651504

gen pdn120a2403 = 0.0146179

gen cfm120a2403 = -0.0005669

gen cvc2403 = 1.157426

gen svhora2403 = 0.6811531

gen intercepto3 = -3.833744

Se calculó la probabilidad esperada del desenlace con los datos de la nueva cohorte.

$$\text{gen mod3} = 1/(1+\exp(-(\text{intercepto3} + \text{edad} * \text{edad3} + \text{sledai} * \text{sledai3} + \text{slicc} * \text{slicc3} + \text{pdn120a240} * \text{pdn120a2403} + \text{cfm120a240} * \text{cfm120a2403} + \text{cvchora240} * \text{cvc2403} + \text{svhora240} * \text{svhora2403})))$$

Análisis exploratorios:

1. Se exploraron modelos alternativos para aplicar a las 120 y otro a las 240 horas posteriores al ingreso, que tuvieran en cuenta el riesgo estimado por el o los modelos previos.

Los resultados en el primer caso se muestran en el texto. Los resultados en el segundo caso mostraron buena discriminación, pero deficiente calibración, además se basaron en una tercera parte de la muestra de validación, por lo cual no fueron presentados.

2. Se exploraron diferentes modelos durante la validación externa tratando de comprender las diferencias observadas frente a los resultados obtenidos durante el desarrollo. Se dividió en dos la cohorte de validación externa. La subcohorte a estuvo conformada por los pacientes nuevos de las mismas tres instituciones de desarrollo de los modelos (HSVF, HPTU y HAMA), mientras que la subcohorte b se construyó con los pacientes de las siete nuevas instituciones incluidas durante la validación externa. Los resultados se presentan y se discuten en el texto completo.

Anexo L. Calculadora en Excel para calcular el riesgo de infección bacteriana nosocomial al momento del ingreso y para actualizar el riesgo después de 120 horas de estancia para paciente con lupus eritematoso sistémico.