


**Investigación original**
**Desarrollo y validación interna de un modelo de predicción clínica del riesgo de infección bacteriana nosocomial en pacientes con lupus eritematoso sistémico**


Mauricio Restrepo-Escobar<sup>a,\*</sup>, Pablo Castaño-González<sup>a</sup>, Marianella Galvis-García<sup>a</sup>, Laura Morales-Maya<sup>a</sup>, Tomás Urrego<sup>a</sup>, Simón Sandoval-Álvarez<sup>a</sup>, Carlos H. Muñoz-Vahos<sup>a,b</sup>, Adriana L. Vanegas-García<sup>a,b</sup>, Daniel Jaramillo-Arroyave<sup>a</sup>, Gloria Vásquez<sup>a</sup> y Luis A. González-Naranjo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO**
**Historia del artículo:**

Recibido el 12 de diciembre de 2019

Aceptado el 9 de julio de 2020

On-line el 8 de septiembre de 2020

**Palabras clave:**

Lupus eritematoso sistémico

Infección bacteriana

Modelo predictivo

Pronóstico

Cohorte retrospectiva

Antimaláricos

**R E S U M E N**

**Introducción:** Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen un riesgo aumentado de padecer infecciones tanto adquiridas en la comunidad como asociadas con el cuidado de la salud. Las infecciones bacterianas son las más frecuentes y graves durante la hospitalización de estos pacientes.

**Objetivo:** Desarrollar y validar internamente un modelo de predicción clínica de pronóstico del riesgo de infección bacteriana adquirida en el hospital en pacientes con LES, usando datos clínicos y de laboratorio obtenidos durante las primeras horas de hospitalización.

**Métodos:** Se analizó una cohorte retrospectiva de pacientes con LES mayores de 16 años, hospitalizados por motivos diferentes a infección bacteriana en 2 hospitales de alta complejidad de Medellín entre 2011 y 2016. Se compararon las características de los pacientes que desarrollaron el desenlace de infección bacteriana entre el día 3 y el día 15 de hospitalización con aquellos que no lo presentaron. Las variables significativas en el análisis bivariado fueron consideradas para la construcción del modelo por medio de regresión logística multivariada. **Resultados:** Se incluyeron 765 episodios, de los cuales 98 (12,8%) presentaron el desenlace de interés. Se consideraron 35 predictores candidatos. Las variables incorporadas en el modelo final fueron: edad, recuento de neutrófilos, puntaje de actividad lúpica SLEDAI, uso de sonda vesical, uso de catéter venoso central en las primeras 72 h, dosis de glucocorticoides en el mes previo y el uso de un antimalárico en los 3 meses previos. La capacidad de discriminación del modelo fue aceptable a buena (AUC-ROC 0,74; IC 95% 0,69-0,80). La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ( $p = 0,637$ ) evidenció una adecuada calibración.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mauricio.restrepoe@udea.edu.co](mailto:mauricio.restrepoe@udea.edu.co) (M. Restrepo-Escobar).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.07.005>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Conclusión:** Desarrollamos un modelo de predicción clínica de pronóstico del riesgo de infección bacteriana nosocomial en pacientes con LES. El modelo desarrollado está compuesto por variables clínicas y de laboratorio simples disponibles en el momento del ingreso al hospital. Se requieren estudios de validación externa y de impacto clínico antes de su implementación rutinaria.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.  
Todos los derechos reservados.

## Development and internal validation of a clinical prediction model of the risk of nosocomial bacterial infection in patients with systemic lupus erythematosus

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus  
Bacterial infection  
Prediction model  
Prognosis  
Retrospective cohort  
Antimalarial drugs

**Introduction:** Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have an increased risk of developing community-acquired infections, as well as those associated with health care. Bacterial infections are the most common and serious while these patients are in hospital. **Objective:** To develop, and internally validate, a clinical prediction model for the prognosis of the risk of hospital-acquired bacterial infection in SLE patients using clinical and laboratory data obtained during the first hours of hospital admission.

**Methods:** An analysis was performed on retrospective cohort of patients with SLE older than 16 years and admitted for reasons other than bacterial infection in 2 highly complex hospitals in Medellín between 2011 and 2016. The characteristics of the patients who developed a bacterial infection were compared between day 3 and day 15 of hospital admission with those who did not develop one. The significant variables in the bivariate analysis were used for the construction of the model using multivariate logistic regression.

**Results:** A total of 765 episodes were included, of which 98 (12.8%) presented the outcome of interest. Thirty-five candidate predictors were considered. The variables incorporated in the final model were: age, neutrophil count, SLEDAI lupus activity score, use of a bladder catheter, use of a central venous catheter in the first 72 h, glucocorticoid doses in the previous month, and use of an antimalarial drug in the 3 previous months. The discrimination capacity of the model was acceptable to good (AUC-ROC 0.74; 95% CI 0.69-0.80). The Hosmer-Lemeshow goodness of fit test ( $P = .637$ ) suggested adequate calibration.

**Conclusion:** A clinical prediction model of prognostic risk of nosocomial bacterial infection in patients with SLE has been developed. This model is made up of simple clinical and laboratory variables available at the time of hospital admission. External validation and clinical impact studies are required before routine implementation.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.  
All rights reserved.

## Introducción

Durante el curso de la enfermedad, hasta la mitad de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) desarrollarán al menos una infección<sup>1</sup>. Las infecciones en pacientes con LES representan entre el 11 y el 23% de los motivos de hospitalización<sup>2</sup> y entre el 3,6 y el 67% de todas las muertes en pacientes con esta enfermedad<sup>3</sup>. Las infecciones pueden ser de muchas clases y ocurrir en cualquier contexto clínico. Dentro de las infecciones adquiridas en el hospital sobresalen las bacterianas por su mayor frecuencia y gravedad. Tales infecciones se asocian con un aumento de los días de estancia hospitalaria, un retraso en el inicio o la continuación del tratamiento inmunosupresor, el ingreso a cuidados intensivos,

un incremento de los costos sanitarios y un aumento de la mortalidad<sup>4,5</sup>.

Se han reportado diferentes factores de riesgo asociados con infección en pacientes con LES. Dentro de ellos se encuentran la actividad de la enfermedad<sup>6</sup>; el compromiso de órganos o de sistemas individuales, especialmente la nefritis lúpica, el compromiso pulmonar y la actividad en el sistema nervioso central<sup>7</sup>; la leucopenia, la linfopenia y la neutropenia<sup>8</sup>; los títulos elevados de anti-ADN y los niveles bajos de las fracciones C3 y C4 del complemento<sup>9</sup>; el uso de esteroides crónicos<sup>10</sup>; el uso de pulsos de metilprednisolona para el tratamiento de las exacerbaciones<sup>11</sup>; el uso de ciclofosfamida, empleada para el tratamiento de manifestaciones graves como las clases proliferativas de la nefritis lúpica y el compromiso del sistema nervioso central<sup>12</sup>, entre otros.

A pesar de la frecuencia y la gravedad de las infecciones en LES y del reconocimiento de diferentes factores de riesgo asociados con estas, las recomendaciones preventivas siguen siendo muy limitadas<sup>13</sup>. Para el estudio y la implementación de medidas preventivas se requiere idealmente la estratificación adecuada del riesgo individual de infección en contextos clínicos bien delimitados. Dicha cuantificación del riesgo individual de infección debería basarse en modelos predictivos, por medio de una aproximación multivariada al problema, y no mediante la simple identificación de factores de riesgo aislados<sup>14</sup>. Se encontraron 2 modelos de predicción del pronóstico de infección en pacientes con LES.

Yuhara et al.<sup>15</sup> desarrollaron un modelo para estimar el riesgo de infección mayor, definida como aquella que requiriera el uso de un antimicrobiano intravenoso a los 6 meses del inicio de la terapia con glucocorticoides. Solo hubo 17 eventos de infección, dentro de los cuales se incluyeron también hongos y micobacterias. Tejera Segura et al. publicaron un modelo predictivo de infección mayor futura en pacientes con LES. La validación externa se hizo por medio de un diseño de casos y controles. No es claro el horizonte temporal de la predicción<sup>16</sup>. No se encontró ningún modelo para estimar el riesgo de infección bacteriana nosocomial y poder así evaluar e implementar estrategias preventivas o terapéuticas específicas y personalizadas.

El objetivo de nuestro trabajo fue desarrollar y validar internamente un modelo de predicción clínica de pronóstico del riesgo de infección bacteriana intrahospitalaria, en pacientes con LES mayores de 16 años hospitalizados por motivos diferentes a una infección, basado en los datos clínicos y de laboratorio disponibles durante las primeras horas del ingreso al hospital.

---

## Pacientes y métodos

### Diseño

Estudio de cohorte retrospectiva para el desarrollo y la validación interna de un modelo predictivo de pronóstico del riesgo de infección bacteriana intrahospitalaria en pacientes con LES.

### Participantes

Pacientes de cualquier sexo con diagnóstico de LES, con una edad mayor o igual a 16 años, atendidos entre enero de 2006 y diciembre de 2016 en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación y el Hospital Pablo Tobón Uribe de la ciudad de Medellín, Colombia, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: hospitalización por motivo diferente a infección, ausencia de diagnóstico de infección a las 48 h de ingreso, ausencia de tratamiento antibiótico en las primeras 48 h de ingreso, duración de la hospitalización mayor de 72 h. Para el diagnóstico de LES se usaron los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1982 actualizados en 1997<sup>17,18</sup>. No hubo criterios de exclusión.

### Desenlace

La variable de desenlace fue el diagnóstico de infección bacteriana adquirida entre el día 3 y el día 15 de hospitalización, definida como aquella infección confirmada por cualquier aislamiento microbiológico bacteriano o en ausencia de este que haya sido diagnosticada por los médicos tratantes con base en síntomas, signos, laboratorios o imágenes; que hubiera requerido el uso de uno o más antibióticos intravenosos y que hubiera sido diagnosticada 48 h después del ingreso hospitalario en, ausencia de sospecha de que se estuviera incubando durante este lapso.

### Predictores

Las variables independientes fueron los predictores potenciales de infección intrahospitalaria y se seleccionaron luego de revisar exhaustivamente la literatura científica. Los datos de cada paciente se tomaron de los registros clínicos de las primeras 72 h de hospitalización.

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en los reportes publicados de la frecuencia de infecciones bacterianas de los 2 centros hospitalarios incluidos<sup>6,19</sup>. Se calculó que habría unas 1.200 hospitalizaciones de pacientes con LES durante los 10 años de observación en las instituciones incluidas, de los cuales en un 50% de las veces se hubiera administrado ciclofosfamida o iniciado mofetil micofenolato, y que de estos, un 20% hubiese presentado infección bacteriana nosocomial durante los 15 días siguientes. Se estimó que se contaría con 600 episodios hospitalarios elegibles y 120 infecciones bacterianas nosocomiales, lo que habría de permitir que se consideraran al menos 12 variables predictoras.

### Plan de análisis

Las variables cuantitativas se presentan como promedios o medianas, con su respectiva medida de dispersión, y las variables cualitativas como número absoluto y porcentaje del total. La asociación entre las diferentes variables independientes y el desenlace principal se evaluó mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney según la distribución de las variables cuantitativas, y mediante la Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.

Las variables cuantitativas fueron ingresadas al modelo en forma continua, sin realizar dicotomización ni transformaciones matemáticas. No se planeó la imputación de datos, por lo cual solo se hicieron análisis de casos completos. Se realizaron inicialmente análisis de regresión logística bivariados con cada una de las variables independientes definidas previamente. Se verificaron los supuestos necesarios para la regresión logística. Se exploró la capacidad de discriminación de cada una de las variables de predicción candidatas y se consideraron para el modelo final aquellas con un valor de p en el estadístico de Wald < 0,25, con datos ausentes  $\leq$  20%, que exhibieran un comportamiento monótono y no presentarían alta colinealidad entre ellas.

Posteriormente, se incluyeron todas las variables candidatas propuestas en un modelo de regresión logística multivariado. Para esta selección se hicieron múltiples comparaciones manuales de las propiedades de discriminación y

**Tabla 1 – Características demográficas y clínicas de la población incluida**

Variable	Total (n = 765)
Sexo femenino, n (%)	673 (87,97)
Edad en años, mediana (RIQ)	29 (21-43)
Duración de la enfermedad en meses, mediana (RIQ)	48 (6-108)
Índice de comorbilidad de Charlson, mediana (RIQ)	2 (1-3)
SLEDAI, mediana (RIQ)	6 (0-13)
Nefritis lúpica, n (%)	423 (55,29)
Nefritis activa, n (%)	282 (36,86)
Diálisis, n (%)	83 (10,85)
Creatinina sérica en mg/dl, mediana (RIQ)	0,8 (0,7-1,54)
Lupus neuropsiquiátrico, n (%)	29 (3,79)
Hemorragia alveolar, n (%)	12 (1,57)
Anticuerpos antifosfolípidos, n (%)	193 (25,23)
Dosis de glucocorticoide en mg/día, mediana (RIQ)	10 (0-20)
Bolos de metilprednisolona, n (%)	151 (19,74)
Ciclofosfamida en el mes previo, n (%)	85 (11,11)
Micofenolato en el mes previo, n (%)	151 (19,74)
Azatioprina en el mes previo, n (%)	121 (15,82)
Rituximab en los 6 meses previos, n (%)	22 (2,88)
Antimalárico en los 3 meses previos, n (%)	365 (47,71)

RIQ: rango intercuartílico.

calibración usando las curvas ROC y las pruebas de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, respectivamente. Siempre se usaron como guía criterios estadísticos, junto con el criterio clínico y el principio de parsimonia durante la selección del mejor modelo.

Por último, se realizó la validación interna del modelo final por medio del método de remuestreo (*bootstrapping*). A este último fin se efectuaron 200 repeticiones sin reemplazo y se analizó la estabilidad de las variables finalmente incluidas. Para todos los análisis se utilizó el programa estadístico Stata 12.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de San Vicente Fundación y por el Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe. Por el carácter retrospectivo de la investigación, esta se calificó de riesgo mínimo. Debido a ello no se consideró necesaria la obtención de consentimiento informado. Durante todas las fases de este proyecto se cumplió con las buenas prácticas clínicas vigentes para realizar investigación clínica. Los datos se mantendrán anónimos y siempre se protegerá la confidencialidad de la información de cada participante.

## Resultados

Se revisaron 2.802 episodios de hospitalización de pacientes con diagnóstico de egreso de LES que tuvieron una estancia mayor de 72 h. De estos, se incluyeron 765 episodios, de los cuales un 12,8% (n = 98) presentaron el desenlace de interés. Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos se muestran en la [tabla 1](#).

Las infecciones más frecuentemente adquiridas en el hospital fueron: bacteriemia (27 casos), infección del tracto

urinario (25 casos), infecciones de tejidos blandos (19 casos) y neumonía (15 casos). Se logró aislamiento microbiológico en el 67% de las infecciones diagnosticadas. Los microorganismos más frecuentes fueron: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella* spp. El germen más frecuente en los casos de bacteriemia fue *S. aureus* (40,7%).

En la [tabla 2](#) se muestra el análisis bivariado inicial comparando entre aquellos que presentaron el desenlace y los que no lo presentaron. Los pacientes que se infectaron durante la hospitalización mostraron diferencias significativas en las siguientes variables medidas al ingreso: edad, índice de comorbilidad de Charlson, leucocitos, neutrófilos, proteína C reactiva (PCR), creatinina, proteinuria en muestra aislada, necesidad de diálisis, albúmina, uso de catéter venoso central, uso de sonda vesical, uso de antimalárico, bolos de metilprednisolona y uso de ciclofosfamida.

Para el análisis de regresión logística multivariado se excluyeron las siguientes variables por porcentaje de datos ausentes mayor del 20%: eritrosedimentación, proteinuria en muestra aislada, albúmina sérica, complemento C4 y anti-ADN. De estas, mostraron una diferencia significativa la proteinuria en muestra aislada y la albúmina. La variable comorbilidad no mostró monotonía, por lo que fue excluida.

Por medio de una matriz de correlaciones se sospechó alta colinealidad entre las variables leucocitos y neutrófilos (0,89) y entre las variables C3 y SLEDAI (-0,55). Se decidió excluir la variable leucocitos (porque la variable neutrófilos podría aportar más información independiente de la variable linfocitos) y complemento C3 (por una mayor cantidad de datos ausentes). Se incluyeron entonces en el modelo completo inicial las variables: edad, linfocitos, neutrófilos, PCR, creatinina, nefritis activa, SLEDAI, uso de sonda vesical, uso de catéter venoso central, hemorragia alveolar, dosis diaria de prednisolona, pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida, uso de antimalárico y diálisis. Las variables creatinina, nefritis activa y diálisis pueden estar fuertemente correlacionadas, por lo cual se dejó solamente la variable diálisis por presentar un menor número de datos ausentes.

El análisis de casos completos con la variable PCR solo permitiría incluir 604 observaciones de 765 totales; se decidió, por tanto, eliminar dicha variable para aprovechar mejor la información disponible. En busca del modelo más parsimonioso se eliminó paso a paso, con base en la significación estadística y el rendimiento observado, las variables hemorragia alveolar, ciclofosfamida, linfocitos, rituximab, diálisis y pulsos de glucocorticoides. El análisis de casos completos final incluyó 762 de 765 episodios.

El modelo final incluyó los siguientes predictores: 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 un antimalárico en los 3 meses previos al ingreso. La [tabla 3](#) muestra los coeficientes de cada predictor con su respectivo error estándar. El área bajo la curva ROC del modelo final fue de 0,74 (IC 95% 0,69-0,80). La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow evidenció una adecuada calibración (p = 0,637). Con un punto de corte de 0,16 se obtiene el mejor balance entre sensibilidad (55,1) y especificidad (82,5). Por medio de un remuestreo se realizó una

**Tabla 2 – Análisis bivariado de acuerdo con el desarrollo de la infección bacteriana nosocomial**

Variable	Datos ausentes	Infección bacteriana nosocomial (n=98)	No se infectaron (n=667)	p <sup>a</sup>
Sexo femenino, n (%)	0 (0%)	87 (88,78)	586 (87,86)	0,794
Edad en años, mediana (RIQ)	0 (0%)	33,5 (23-49)	29 (21-42)	0,009
Duración de la enfermedad en meses, mediana (RIQ)	16 (2,1%)	48 (6-120)	47 (6-108)	0,561
Diabetes mellitus, n (%)	0 (0%)	5 (5,10)	31 (4,65)	0,843
Índice de comorbilidad, mediana (RIQ)	6 (0,8%)	3 (1-3)	1 (1-3)	0,007
Nefritis lúpica, n (%)	0 (0%)	58 (59,18)	365 (54,72)	0,407
Fibrosis pulmonar, n (%)	0 (0%)	3 (3,06)	19 (2,85)	0,551 <sup>b</sup>
Leucocitos/mm <sup>3</sup> , mediana (RIQ)	3 (0,4%)	7.900 (5.000-10.500)	6.650 (4.900-9.000)	0,016
Linfocitos/mm <sup>3</sup> , mediana (RIQ)	3 (0,4%)	900 (600-1.800)	1.200 (700-1.900)	0,088
Neutrófilos/mm <sup>3</sup> , mediana (RIQ)	3 (0,4%)	6.100 (3.600-8.700)	4.500 (3.100-6.500)	0,001
Proteína C reactiva en mg/dl, mediana (RIQ)	142 (18,6%)	2,16 (0,68-5,06)	1,13 (0,28-3,28)	0,001
Eritrosedimentación en mm/h, mediana (RIQ)	292 (38,2%)	52 (25-73,5)	47 (22-83)	0,871
Creatinina en mg/dl, mediana (RIQ)	21 (2,7%)	1 (0,7-3,2)	0,8 (0,7-1,4)	0,004
Proteínas en uroanálisis en mg/dl, mediana (RIQ)	180 (23,5%)	150 (25-500)	30 (0-150)	0,023
Albumina en g/dl, mediana (RIQ)	376 (49,2%)	2,5 (1,9-3,2)	3 (2,3-3,6)	<0,001
Complemento C3 en mg/dl, mediana (RIQ)	147 (19,2%)	64,5 (39-91,5)	67 (48-98)	0,170
Complemento C4 en mg/dl, mediana (RIQ)	162 (21,2%)	10,3 (5,1-21,8)	11,45 (6,1-18,05)	0,727
Títulos de anti-ADN, mediana (RIQ)	206 (26,9%)	20 (0-160)	20 (0-160)	0,336
Anticuerpos antifosfolípidos, n (%)	0 (0%)	20 (20,41)	173 (25,94)	0,239
Nefritis activa, n (%)	0 (0%)	43 (43,88)	239 (35,83)	0,123
Lupus neuropsiquiátrico, n (%)	0 (0%)	3 (3,06)	26 (3,90)	0,478 <sup>b</sup>
SLEDAI, mediana (RIQ)	0 (0%)	8 (1-15)	6 (0-12)	0,122
Sonda vesical, n (%)	0 (0%)	14 (14,29)	18 (2,70)	<0,001
Catéter central, n (%)	0 (0%)	19 (19,39)	25 (3,75)	<0,001
Plasmaféresis, n (%)	0 (0%)	0 (0)	4 (0,60)	0,577 <sup>b</sup>
Hemorragia alveolar, n (%)	0 (0%)	4 (4,08)	8 (1,20)	0,056 <sup>b</sup>
Dosis glucocorticoide en mg/día, mediana (RIQ)	1 (0,1%)	10 (0-25)	10 (0-20)	0,116
Bolos de metilprednisolona, n (%)	0 (0%)	33 (33,67)	118 (17,69)	<0,001
Ciclofosfamida, n (%)	0 (0%)	18 (18,37)	67 (10,04)	0,014
Micofenolato, n (%)	0 (0%)	20 (20,41)	131 (19,64)	0,858
Azatioprina, n (%)	0 (0%)	17 (17,35)	104 (15,59)	0,657
Rituximab, n (%)	0 (0%)	5 (5,10)	17 (2,55)	0,158
Antimalárico, n (%)	0 (0%)	31 (31,63)	334 (50,07)	0,001
Diálisis, n (%)	0 (0%)	19 (19,39)	64 (9,60)	0,004
Candidiasis oral, n (%)	0 (0%)	6 (6,12)	29 (4,35)	0,432

RIQ: rango intercuartílico.

<sup>a</sup> Prueba de Chi cuadrado para variables categóricas y prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

<sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher.

**Tabla 3 – Variables incluidas en el modelo predictivo final**

Variable	Beta	Error estándar	p	Intervalo de confianza del 95%	
Edad	0,0277648	0,0081903	0,001	0,0117121	0,0438174
Neutrófilos	0,0000972	0,0000299	0,001	0,0000385	0,0001559
Sonda vesical	1,247437	0,4303597	0,004	0,4039478	2,090927
Catéter central	1,471566	0,3623874	0,000	0,7612998	2,181832
Dosis prednisolona	0,0202964	0,00712	0,004	0,0063415	0,0342513
Antimalárico	-0,8265097	0,2584067	0,001	-1,332977	-0,3200419
SLEDAI	0,0429121	0,0154398	0,005	0,0126506	0,0731735

validación interna del modelo, en la cual se observó estabilidad en todos los coeficientes estimados.

## Discusión

Se construyó un modelo de pronóstico para la predicción del riesgo de adquirir una infección bacteriana nosocomial para pacientes lúpicos que se hospitalizan por causas diferentes a infección. Las variables incluidas fueron: edad, neutrófilos, SLEDAI, uso de sonda vesical, uso de catéter venoso central,

dosis de glucocorticoides en el mes previo a la hospitalización y uso de un antimalárico en los 3 meses previos al ingreso.

Este modelo predictivo está compuesto por variables clínicas y de laboratorio simples y fáciles de medir en las primeras horas de hospitalización. El área bajo la curva ROC de 0,74 indica una capacidad de discriminación de aceptable a buena. La variable dependiente se restringió a las infecciones bacterianas porque son las más frecuentes y graves. Estas infecciones se asocian con una estancia más prolongada, un

mayor ingreso a cuidados intensivos y una menor tasa de supervivencia<sup>4,5</sup>.

Adicionalmente, las infecciones nosocomiales causadas por otros microorganismos probablemente tengan factores de riesgo/predictores diferentes que podrían generar confusión y reducir la aplicabilidad clínica si se usara un desenlace mixto. No se incluyeron infecciones diagnosticadas después del día 14 de hospitalización debido a que posiblemente no estarían influidas por algunas de las variables medidas cerca de la fecha de ingreso, momento que consideramos idóneo para establecer el riesgo de desarrollar el desenlace.

En una búsqueda sistemática de la literatura no se encontraron modelos de predicción específicos de infección bacteriana nosocomial en pacientes con LES, pero otros autores han construido modelos predictivos de infección para estos pacientes usando diferentes definiciones, poblaciones y metodologías: Yuhara et al. diseñaron un modelo para predecir infección mayor de cualquier etiología dentro de los 6 meses a partir del inicio de la terapia con glucocorticoides para el tratamiento de un episodio de actividad lúpica que requiriera hospitalización. Los predictores finales fueron: nivel de albúmina sérica, nivel de creatinina sérica y uso de prednisolona a una dosis  $\geq 60$  mg/día sin uso de pulsos de metilprednisolona<sup>15</sup>.

Tejera Segura et al. desarrollaron un modelo de predicción de infección mayor en LES, a partir de la cohorte española RELESSER-T, al cual denominaron SLEIS (SLE severe infection score) y que incluyó una edad mayor de 46 años, etnia latinoamericana, dosis de prednisolona  $> 10$  mg/día, sexo masculino, hospitalización previa por LES, índice de gravedad de Katz y antecedente de infección en cualquier momento. Dicho modelo fue sometido a validación externa en una cohorte independiente y el área ROC fue de 0,66 (IC 95% 0,56-0,71)<sup>16</sup>. Los horizontes temporales de predicción a largo plazo y los desenlaces compuestos utilizados en estos 2 modelos limitan su probable aplicación clínica.

La infección bacteriana nosocomial más frecuente en nuestro estudio fue la bacteriemia. Marcos et al. describieron 48 episodios de bacteriemia en 38 pacientes con LES atendidos en el Hospital Clínic de Barcelona; el 41% de los eventos fueron nosocomiales, siendo *S. aureus* el aislamiento más común, y el 55% tenía un catéter venoso central presente<sup>20</sup>. La bacteriemia fue la cuarta infección grave más frecuente y la principal causa de muerte por infección en el registro español RELESSER-T<sup>5</sup>. Rúa-Figueroa et al. realizaron un estudio de casos y controles anidado en esa cohorte para describir las características de la bacteriemia; los gérmenes más usuales fueron *E. coli* (29,8%), *S. aureus* (16,7%) y *Salmonella* spp. (10,5%); el 24,6% tenía un catéter venoso central insertado, el 35,1% de los eventos fueron nosocomiales y en el análisis bivariado los antimicrobianos fueron protectores para el desarrollo de infecciones bacterianas adquiridas en el hospital<sup>21</sup>.

Al igual que en nuestro estudio, Rúa-Figueroa et al. identificaron la edad al diagnóstico como un factor de riesgo independiente asociado con infección, lo que evidencia que el lupus ejerce tal vez más impacto sobre el sistema inmune con el aumento de la edad<sup>5</sup>. A su vez, Mok et al. indicaron que la edad es un factor importante que afecta las manifestaciones clínicas y el pronóstico del LES; la infección es una causa mayor de mortalidad en el LES de inicio tardío<sup>22,23</sup>.

Aunque en nuestro estudio la inserción de una línea venosa central y una sonda vesical en las primeras 72 h de estancia fue factor predictor de infección bacteriana nosocomial, otros estudios no han reportado estas variables como significativas en sus análisis multivariados<sup>6,20,21,24-29</sup>; sin embargo, es bastante reconocido que constituyen un factor de riesgo para infecciones del torrente sanguíneo<sup>30</sup>.

Los glucocorticoides son un factor de riesgo para infección en LES, consistentemente reportado en múltiples estudios, asociación que depende de la dosis y el tiempo de uso<sup>9,27,31-38</sup>. Pocos estudios han caracterizado la relación específica entre infección adquirida en el hospital y el uso de glucocorticoides antes de la hospitalización; en algunos se reportó que se comportaba como un factor de riesgo en el análisis multivariado<sup>15,26,27,39</sup>, pero no en otros<sup>6,25,29</sup>.

En nuestro estudio, un mayor conteo de neutrófilos en las primeras horas de hospitalización se asoció con infección bacteriana nosocomial. El hallazgo de neutrofilia en pacientes con LES suele orientar más hacia una infección ya presente o hacia un efecto transitorio producido por los glucocorticoides<sup>40,41</sup>. Una posible explicación para nuestro hallazgo podría ser que el grupo con el desenlace de infección bacteriana mayor intrahospitalaria requirió el uso de mayores dosis de glucocorticoides, incluidos pulsos de metilprednisolona y aumento de la dosis ambulatoria previa, debido a que la enfermedad tenía una mayor actividad, como lo refleja el SLEDAI más alto y la necesidad de ingreso hospitalario por actividad lúpica en la mitad de los pacientes.

Otra posibilidad podría ser que el mayor conteo de neutrófilos refleje actividad de la enfermedad<sup>42</sup>. Alternativamente, este mayor conteo de neutrófilos podría indicar que la infección estaba incubándose en esas primeras horas de la estancia sin ser diagnosticada todavía, pero la sospecha de este último escenario era uno de los criterios de exclusión del estudio.

Así mismo, se encontró que un mayor puntaje SLEDAI confería un mayor riesgo de presentar infección bacteriana nosocomial, posiblemente como reflejo de un LES más grave, y la consecuente necesidad de emplear un tratamiento inmunosupresor más intenso. Esta asociación concuerda con lo informado en otras investigaciones, en las que se identificaron factores de riesgo para infecciones adquiridas en el hospital en pacientes con LES<sup>43</sup>. Ramírez Gómez et al. hallaron que una mediana más alta de SLEDAI al ingreso en el hospital se asoció con un mayor riesgo de infección nosocomial (OR 4,43; IC 95% 1,16-16,8;  $p = 0,03$ )<sup>6</sup>. Navarro-Zarza et al. encontraron que un puntaje Mex-SLEDAI  $\geq 6$  fue un factor de riesgo para infección en pacientes ambulatorios y hospitalizados<sup>29</sup>. En el estudio de Duffy et al. un puntaje  $> 8$  fue la variable más sensible y específica para predecir infección en pacientes con LES hospitalizados<sup>25</sup>.

El aparente efecto protector de los antimicrobianos en el desarrollo de infecciones ha sido reportado por varios autores. Ruiz-Irastorza et al., por ejemplo, encontraron, en su estudio de casos y controles anidado en la cohorte Lupus-Cruces, que el tratamiento con antimicrobianos se asociaba con un riesgo 16 veces menor de sufrir una infección grave (OR 0,06; IC 95% 0,02-0,18)<sup>7</sup>. Sisó et al. analizaron la influencia del uso de cloroquina o hidroxicloroquina antes del diagnóstico de nefritis lúpica en una cohorte de 204 pacientes durante un seguimiento promedio de 148 meses. Los expuestos a estos medicamentos

tuvieron menos infecciones (11 vs. 29%;  $p=0,006$ )<sup>44</sup>. Feldman et al., en su robusta cohorte con usuarios de Medicaid, reportaron que el uso basal de hidroclicloroquina se asoció con un menor riesgo de una primera infección grave (HR 0,73; IC 95% 0,68-0,77)<sup>31</sup>.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Por su carácter retrospectivo, los datos de algunas variables independientes estuvieron ausentes en más del 20% de los episodios, incluyendo algunas significativas en el análisis bivariado como la albúmina, reportada como predictor de infección en algunos estudios y cuya capacidad de predicción de infección nosocomial sería interesante de analizar en un diseño prospectivo. El número de desenlaces obtenidos fue pequeño y no se alcanzó la relación ideal de una variable independiente por al menos cada 10 desenlaces<sup>45</sup>. No se excluyeron los episodios en los que las infecciones virales, fúngicas o parasitarias eran el motivo de hospitalización (4,83%), debido a que el objetivo era predecir infección nosocomial de etiología bacteriana; sin embargo, es posible que estas infecciones hayan afectado algunas variables independientes, como los recuentos total y diferencial de leucocitos y los valores de VSG y PCR.

El modelo de predicción clínica desarrollado y validado internamente requiere al menos un estudio de validación externa antes de considerar la evaluación de su probable impacto clínico por medio de estudios controlados. Dentro de las aplicaciones clínicas que podría tener este modelo estarían implementar y evaluar intervenciones encaminadas a disminuir el riesgo de infección de estos pacientes por medio de un seguimiento más estrecho, el ajuste de la inmunosupresión, el aislamiento preventivo y el uso de antimicrobianos profilácticos, entre otras.

## Conclusiones

Se construyó un modelo de predicción clínica de pronóstico del riesgo de infección bacteriana nosocomial para pacientes con LES hospitalizados. El modelo desarrollado está compuesto por variables clínicas y de laboratorio simples, disponibles en el momento del ingreso al hospital. El modelo propuesto estima el riesgo de un desenlace grave, claramente definido y que ocurre dentro de un horizonte temporal a corto plazo, lo que le confiere un alto potencial de utilidad clínica. Se requieren estudios de validación externa y de impacto clínico antes de su implementación rutinaria.

## Financiación

El presente trabajo recibió apoyo financiero de la Asociación Colombiana de Reumatología.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores expresan su inmensa gratitud al Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario San Vicente Fundación y al Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe, de la ciudad de Medellín.

## BIBLIOGRAFÍA

- Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:423-56, [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70016-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70016-8).
- Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: A prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1992;19:1559-65.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:299-308, <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000091181.93122.55>.
- Muñoz-Grajales C, Pinto Peñaranda LF, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Restrepo Escobar M. Complicaciones infecciosas en lupus eritematoso sistémico. *Rev Colomb Reumatol [Internet].* 2013;20:141-7 [consultado 10 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-complicaciones-infecciosas-lupus-eritematoso-sistémico-90252637>.
- 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;47:38-45 [consultado 11 Sep 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017217300756>.
- 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;14:177-86.
- Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruzo I, Martínez-Berriotxoa A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R109, <http://dx.doi.org/10.1186/ar2764>.
- Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact—A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:190-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.009>.
- Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cervera R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: A prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus [Internet].* 2006;15:584-9 [consultado 26 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17080913>.
- Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2002;11:234-9, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203302lu1700a>.
- Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;32:370-7, <http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2002.50003>.
- 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* [Internet]. 1996;39:1475-82 [consultado 20 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8814058>.
13. 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* [Internet]. 2019;78:736-45 [consultado 29 Sep 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30926722>.
  14. 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*. 2013;346, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e5595>.
  15. 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;35:629-36 [consultado 20 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8894737>.
  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;9:e028697 [consultado 11 Sep 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31203250>.
  17. 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* [Internet]. 1982;25:1271-7 [consultado 5 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7138600>.
  18. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1997;40:1725 [consultado 15 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9324032>.
  19. Muñoz-Grajales C, Velásquez Franco CJ, Márquez Hernández JD, Pinto Peñaranda LF. Hospitalización en lupus eritematoso sistémico: causas, evolución, complicaciones y mortalidad. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2014;21:65-9 [consultado 10 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-hospitalizacion-lupus-eritematoso-sistemico-causas-90338015>.
  20. Marcos M, Fernández C, Soriano A, Marco F, Martínez J, Almela M, et al. Epidemiology and clinical outcomes of bloodstream infections among lupus patients. *Lupus* [Internet]. 2011;20:965-71 [consultado 26 Nov 2016]. Disponible en: <http://lup.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0961203311403345>.
  21. Rúa-Figueroa I, López-Longo J, Galindo-Izquierdo M, del Campo V, de la Torre Cisneros J, Uriarte E, et al. OP0042 Bacteremia in systemic lupus erythematosus patients from relesser registry: Risk factors, clinical and microbiological characteristics and outcomes. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017;76:68-9 [consultado 1 Abr 2018]. Disponible en: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2017-eular.4138>.
  22. Mok CC. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology*. 2000;39:399-406, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.4.399>.
  23. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: A prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:218-24, <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000170022.44998.d1>.
  24. Shinjo SK, Bonfá E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR, et al. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: Data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010;62:855-62 [consultado 29 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131238>.
  25. Duffy KN, Duffy CM, Gladman DD. Infection and disease activity in systemic lupus erythematosus: A review of hospitalized patients. *J Rheumatol* [Internet]. 1991;18:1180-4 [consultado 24 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1941820>.
  26. 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;37:709-17 [consultado 29 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181727>.
  27. 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. *J Rheumatol* [Internet]. 2016;43:1650-6 [consultado 26 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.151523>.
  28. Chen MJ, Tseng HM, Huang YL, Hsu WN, Yeh KW, Wu TL, et al. Long-term outcome and short-term survival of patients with systemic lupus erythematosus after bacteraemia episodes: 6-yr follow-up. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2008;47:1352-7 [consultado 1 Abr 2018]. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/ken196>.
  29. Navarro-Zarza J, Álvarez-Hernández 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;19:43-8, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309345776>.
  30. 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* [Internet]. 2006;81:1159-71 [consultado 1 Abr 2018]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611612275>.
  31. 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 Rheumatol* [Internet]. 2015;67:1577-85 [consultado 27 Nov 2016]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39070>.
  32. Herrinton LJ, Liu L, Goldfien R, Michaels MA, Tran TN. Risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus starting glucocorticoids with or without antimalarials. *J Rheumatol* [Internet]. 2016;43:1503-9 [consultado 26 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.150671>.
  33. 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;21:37-44 [consultado 26 Nov 2016]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780210107>.
  34. 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;60:1141-4 [consultado 26 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709457>.
  35. Larocca Skare T, Scherer Dagostini J, Imai Zanardi P, Mitsunori Nishihara R. Infections and systemic lupus erythematosus.



- Einstein (São Paulo). 2016;14:47-51, <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3490>.
36. 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*. [Internet]. 2014;7:41-8 [consultado 30 Mar 2018]. Disponible en: <https://doi.org/10.4137/CMAMD.S15346>.
  37. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2016;17:137 [consultado 29 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27623861>.
  38. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2002;11:234-9 [consultado 25 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12043887>.
  39. 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)* [Internet]. 1998;111:913-6 [consultado 30 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11189239>.
  40. Nakagawa M, Terashima T, D'yachkova Y, Bondy GP, Hogg JC, van Eeden SF. Glucocorticoid-induced granulocytosis: Contribution of marrow release and demargination of intravascular granulocytes. *Circulation* [Internet]. 1998;98:2307-13 [consultado 30 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826319>.
  41. Velthove KJ, Leufkens HGM, Souverein PC, Schweizer RC, Bracke M, van Solinge WW. Effects of glucocorticoids on the neutrophil count: A cohort study among hospitalized patients. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 2010;23:129-34 [consultado 30 Mar 2018]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094553909001126>.
  42. Lewis EE, McCune WJ, Knight JS. Neutrophilia in systemic lupus erythematosus as a potential indicator of disease activity - ACR meeting abstracts. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016;68 Suppl 10:3819-3820 [consultado 30 Mar 2018 Mar]. Disponible en: <http://acrabstracts.org/abstract/neutrophilia-in-systemic-lupus-erythematosus-as-a-potential-indicator-of-disease-activity/>.
  43. Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez A, Santana-de Anda K, Alcocer-Varela J. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *QJM*. 2013;106:451-7.
  44. 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* [Internet]. 2008;17:281-8 [consultado 29 Mar 2018]. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203307086503>.
  45. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2007;165:710-8 [consultado 4 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182981>.