



MORTALIDAD EN ENFERMEDADES REUMATICAS

Marlene Cárcamo, Ricardo Arreola, Maynor Herrera
Unidad de Reumatología, Hospital Roosevelt.

Las enfermedades reumáticas son enfermedades raras, la prevalencia mundial es de 0.3 a 2.1. Las complicaciones en los pacientes reumáticos son dolor crónico y discapacidad, pero cuando estas son agresivas pueden llevarlos a la muerte. La mortalidad es el reflejo de la severidad de la enfermedad. Hay pocos estudios sobre la mortalidad en estas enfermedades, está descrita de forma individual y varía de acuerdo a la población estudiada. El objetivo principal de este estudio es caracterizar las causas de muerte en pacientes con enfermedades reumáticas. La causa principal de muerte fue infección; aislando el microorganismo nosocomial en 38%, siendo ésta relacionada de forma indirecta con la enfermedad reumática de base. La mortalidad secundaria a complicaciones de la actividad de la enfermedad fue de 13.43% principalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y dermatomiositis. El 48% de los fallecidos tenían diagnóstico de LES. Los que recibieron ciclofosfamida y corticoesteroides vía oral y endovenosa a dosis mayor de 50 mg/día presentaron riesgo mayor de fallecer.

Introducción: La causa de mortalidad en las enfermedades reumáticas es variada, depende de la enfermedad, de los medicamentos utilizados para el control de estas enfermedades y de las dosis de los mismos. Han sido poco estudiadas, por lo que decidimos realizar este estudio de forma prospectiva de enero 2009 a junio 2012, en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.

Metodología: Se incluyeron todos pacientes con enfermedades

reumáticas que fueron admitidos al Hospital Roosevelt y que fallecieron por 42 meses. Se analizaron las causas de muerte de estos pacientes y fueron divididas en causa directa: cualquier causa de muerte que fue secundaria a la enfermedad reumática de base e indirecta: cualquier causa de muerte que fue desencadenada por cualquier razón no asociada a la enfermedad de base: infecciones, neoplasias, medicamentosa y desconocida. Se estudiaron variables demográficas: edad, sexo, tiempo del diagnóstico de



la enfermedad reumática, enfermedad crónica asociada, lugar de referencia, tiempo de estancia hospitalaria. El sistema afectado se dividió en: vascular, hepático, renal, cardíaco, pulmonar, muscular, gastrointestinal piel y faneras. Se realizó: hematología, química sanguínea, orina, factor antinuclear, C3, C4, anticuerpos anti ADN, P-anca, C-anca, ACL IgM, ACL IgG, PCR, VSG, cultivos específicos para microorganismos (bacterias, hongos y mycobacterias). También se realizaron estudios de imagen y gabinete. La actividad de la enfermedad se midió por SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Activity Index*), DAS 28, PCR, VSG, anticuerpos anti ADN, P-anca y C-anca y FSF (*factor score five*). Análisis estadístico: para variables continuas se utilizó estadística descriptiva. Se calculó HR para análisis de riesgos. Valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: En la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt se evalúa cada año 2500 pacientes, siendo de nueva consulta 600 al año.

De enero 2009 a junio 2012 fueron ingresados 245 pacientes de los cuales fallecieron 67 (26.17%) El 93% fueron mujeres, edad promedio 43.69 años (DS 16.3). El 31% de ellos fueron referidos de otro centro asistencial. El 45.31% tenían menos de 1 año de diagnóstico de enfermedad reumática. El 85% estuvieron de 7 a 21 días hospitalizados. El 40% (27/67) de los pacientes presentaron enfermedad crónica concomitante. (Ver tabla 1)

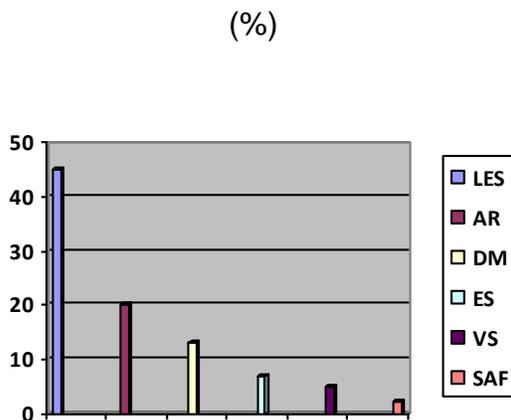
Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes fallecidos.

| | | |
|---------------------------|-------------------|-----|
| Edad promedio (años) (DS) | 43.65 años (16.3) | |
| Sexo femenino | 62 | 93% |
| Enfermedad concomitante | 8 | 30% |
| HTA | 8 | 30% |
| Fallo renal | 7 | 25% |
| DM | 3 | 10% |
| Hipotiroidismo | 1 | 5% |
| Valvulopatía | | |

Fallecieron 29 pacientes con LES, con artritis reumatoide fueron 14 pacientes, con dermatomiositis 9 pacientes; fueron 5 pacientes con esclerosis sistémica; vasculitis

sistémica 3 pacientes y síndrome antifosfolípido (SAF) primario en dos casos, otras enfermedades como síndrome de Sjögren, síndrome de Sobre posición, enfermedad de Ehlers Danlos y lupus cutáneo fue un caso en cada una. (Ver figura 1)

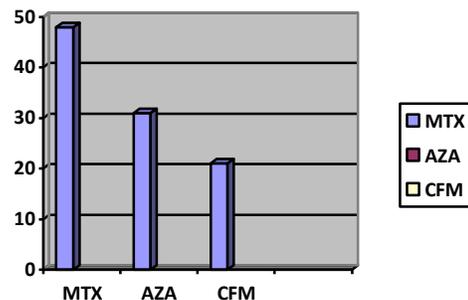
Figura 1. Enfermedades reumáticas en los pacientes fallecidos.



Cincuenta y tres pacientes (79%) recibieron esteroides sistémicos: metilprednisolona 1 gramo/día fue indicada en 18 pacientes (34%); prednisona 1 mg/kilo en 17 pacientes (33%); y menos de 10 mg de prednisona al día en 18 pacientes (38%). Los fármacos modificadores de la enfermedad recibidos fueron: metotrexate en 32 pacientes (47.76%), azatioprina en 21 pacientes (31%) y Ciclofosfamida en 14 pacientes (20.8%). (Ver figura 2).

La principal causa indirecta de muerte fue debida a infección en 58.20%, siendo del sistema respiratorio 42.85%, genito-urinario 31.72%, sistema vascular 12.69%, músculo esquelético 6.34%; piel/faneras y gastrointestinal 4.76%. Las causas de muerte del tracto respiratorio fueron por choque séptico secundario a neumonía en 30 pacientes, hemorragia pulmonar en pacientes con LES y neumonía por aspiración en dermatomiositis con 4 casos cada uno.

Figura 2. FARMES utilizados en pacientes fallecidos. (%)



Tres pacientes fallecieron por fallo renal crónico, dos de ellos durante la hemodiálisis. En cuatro pacientes no se conoció la causa de la muerte ya que fue en el domicilio y dos pacientes por trauma craneo-encefálico.



En los 15 pacientes que fallecieron con choque séptico se aisló un solo microorganismo y en 15 casos fueron múltiples, en 9 pacientes los cultivos fueron negativos. El 29% (5/17) de pacientes con LES fallecieron por fungemia, principalmente *Cándida Albicans*, *Histoplasma Capsulatum* y *Criptococcus Neoformans*. Los diferentes microorganismos aislados en los fallecidos se detallan en la tabla 3.

Tabla 2. Causas de muerte en pacientes con enfermedades reumáticas.

| Causa de muerte | No. de pacientes | Porcentaje |
|-----------------|------------------|------------|
| Infección | 39 | 58.20 |
| Respiratorio | 8 | 11.94 |
| Renal | 5 | 8.05 |
| Hipovolemia | 4 | 5.9 |
| Cardiovascular | 3 | 4.47 |
| Hepático | 2 | 2.98 |
| Otros | 6 | 8.95 |

En los pacientes que presentaron fallo hepático se descartó que fuera secundario a infecciones, o por actividad de la enfermedad, ya que estos pacientes tenían DAS 28 en 2.8

y SLEDAI 2 puntos, se consideró que fue por uso de medicamentos como el metotrexate. Los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca ya tenían afección valvular previa o hipertensión crónica no controlada.

El riesgo de muerte secundario a infección fue mayor en pacientes quienes fueron tratadas con ciclofosfamida, metotrexate y dosis de corticoides mayor de 50 mg/kilo/día. (Ver tabla 4)

La mortalidad relacionada directamente con la enfermedad fue 14.9% (10/67), seis pacientes con LES, cuatro por hemorragia pulmonar, dos por insuficiencia renal crónica y 4 pacientes con dermatomiositis que fallecieron por neumonía por aspiración.

Tabla 3. Microorganismos aislados en pacientes fallecidos.

| Microorganismo | Fallecidos | % |
|---------------------------------|------------|-------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 9 | 13.63 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 8 | 12.12 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 8 | 12.12 |
| <i>Escherichia coli</i> | 7 | 10.60 |
| <i>Cándida albicans</i> | 7 | 10.60 |
| <i>Salmonella sp.</i> | 5 | 7.57 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 4 | 6.06 |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | 2 | 3.03 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 3 | 4.53 |
| Otros | 13 | 19.69 |



Las causas indirectas fueron: insuficiencia hepática en un paciente con lupus eritematoso sistémico y uno con artritis reumatoide, se consideró que fue debido al uso de medicamentos. Otra causa indirecta fue hipovolemia en 4 pacientes debido a desabastecimiento de sangre en nuestro hospital. Una con gastropatía crónica por uso de AINES con diagnóstico de artritis reumatoide, otra paciente que presentó sangrado digestivo secundario al uso de heparina convencional indicado por trombosis venosa en síndrome antifosfolípido primario, una paciente con enfermedad de Berger que al realizarle angioplastia presentó sangrado arterial con choque hipovolémico secundario y una paciente de 20 años con Enfermedad de Ehlers Danlos tipo IV con hematoma sublingual gigante que sangró.

Tabla 4. Riesgos relativos relacionados a uso de FARMES y mortalidad.

| Medicamento | HR | Valor p |
|-------------------|-------|---------|
| Metotrexate | 5.14 | 0.008 |
| AZA | 0.36 | 0.1279 |
| Ciclofosfamida | 12.44 | 0.008 |
| Metilprednisolona | 21.0 | 0.001 |
| Prednisona 50 mg | 21.0 | 0.001 |
| Prednisona 10 mg | 1.18 | 0.001 |

Discusión: Las causas de mortalidad en las enfermedades reumáticas son diferentes dependiendo de la población estudiada; nuestras causas de muerte principalmente fueron choque séptico en 58.20%, principalmente del tracto respiratorio, otra causa importante fue la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus y dermatomiositis y 2.88% secundario al uso de medicamentos siendo similares con un estudio reportado en Hong Kong por Mok y colaboradores quienes describieron infección en 31% de los pacientes, de origen respiratorio 6.1%, cardiovascular 11.6%, neoplasia 12.6%, gastrointestinal 3.5%, actividad 7% y debido a medicamentos 0.7% (1). Cada una de las enfermedades reumáticas tienen causas diferentes de mortalidad por lo que se describe de forma individual, los estudios son heterogéneos por el tiempo de seguimiento, siendo poco comparables con nuestros datos ya que este estudio duró tres años. Los pacientes con artritis reumatoide en nuestra población fallecieron por infecciones en 64.28%, causa



desconocida 14.28%, uso de medicamentos y cardiovascular 7.14%. *Nokajima* y colaboradores de forma prospectiva en 7 años describieron neoplasias 25%, infección 5.5% y respiratorio 24% como causas de muerte (2), mientras que en Finlandia *Kouvumiem* y colaboradores en 20 años de seguimiento describieron infección como causa de muerte en pacientes con artritis reumatoide en 36%, neoplasia en 28% y cardiovascular en 13.8% (3). Las causas de mortalidad en artritis reumatoide son distintas a lo encontrado en nuestro estudio, ya que mientras más tiempo de seguimiento se tenga, la probabilidad de encontrar malignidades y enfermedad cardiovascular es mayor. En nuestro estudio no varía la causa de muerte en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, de 29 pacientes con lupus 58.27% murieron a consecuencia de infección, 20.68% como causa directa de la enfermedad, 3.44% medicamentoso y 3.44% cardiovascular. Causas similares encontraron en población brasileña *Souza* y colaboradores, quienes describieron de forma

prospectiva en 22 años 3133 pacientes con lupus, 36% debido infecciones, 22% por falla renal, 35% cardiovascular y neoplasia 28% (4). En África del Sur infección fue la causa de muerte más importante en pacientes con LES en 45% y falla renal crónica 16.4%, similar a lo encontrado en Europa por *Nossent* y colaboradores demostrando infección en 29.6%, cardiovascular 48% y actividad de la enfermedad en 21.6% (5). *Kang* reportó otro estudio prospectivo de 11 años demostrando infección como causa de muerte en 37% y actividad de la enfermedad en 22% en una población de China (6). En Taiwán en un estudio de 1958 pacientes con lupus la infección pulmonar fue la causa principal de muerte principalmente en pacientes con menos de 5 años de diagnóstico de la enfermedad, con mortalidad global de 8.5% (7). Los hallazgos más similares a nuestro estudio fueron publicados por *Sharma* y colaboradores donde se reportó que los pacientes con lupus fallecieron por causas secundarias a lupus, principalmente hemorragia pulmonar, fallo renal y miocarditis, con poco porcentaje por infección (8). Otro



estudio muy similar fue publicado en enero de 2013, describieron que de 251 pacientes con lupus que fueron ingresados fallecieron 26 (10.4%), las causas principales fueron: infección más reactivación del lupus 50%, solo infección 19%, reactivación de lupus 19%, la asociación de infección con reactivación de lupus aumentó 5.56 veces más el riesgo de fallecer, y esto también se vio reflejado al pasar mayor tiempo admitidos en el hospital (9).

Con respecto a otras enfermedades como esclerosis sistémica las causas de muerte reportadas son debido a cardiovascular 29%, pulmonar 23% y renal en 11%, mientras que en nuestro estudio las cuatro muertes fueron debido a infecciones (8). Otro estudio en 79 pacientes que fueron seguidos a 3.3 años demostró fallo renal 6/13 pacientes, infecciones 5/13 pacientes, hipertensión pulmonar y nefritis tipo III en 2/13 pacientes (9) Nuestro estudio demostró que de los pacientes con dermatomiositis el 55.44% fallecieron de infecciones y 44.44% debido a actividad de la enfermedad (neumonía por aspiración), no se encontró ningún

estudio con el cual se pueda comparar. En pacientes con esclerosis sistémica, en un estudio retrospectivo a 40 años reportado por *Elhai* y colaboradores encontraron infección en 7%, actividad 0% y cardiovascular 29% (10), mientras que en nuestro estudio el 100% fue debido a complicaciones infecciosas.

Las causas de mortalidad en los pacientes con enfermedades reumáticas son variadas, y van a depender de la enfermedad reumática de base, el grado de la actividad de la enfermedad y el tiempo de seguimiento de cada enfermedad. Debido a que el tiempo de seguimiento en nuestro estudio fue corto, solamente se observaron causas agudas de muerte como infecciones y actividad de la enfermedad, no observamos causas cardiovasculares o neoplasias que son frecuentes al tener un seguimiento largo de la población. Es importante mencionar el uso de medicamentos modificadores de la enfermedad como ciclofosfamida, metotrexate y corticoides a dosis altas ya que aumentan en riesgo de muerte debido a las infecciones. Se



necesitan estudios prospectivos a mayor tiempo de seguimiento donde se involucre mayor cantidad de sujetos, además se debe comparar con la población general para poder evaluar si los pacientes con enfermedades reumáticas tienen mayor tasa de mortalidad. Dentro de las limitaciones del estudio podemos mencionar que hubo un número pequeño de pacientes, careció de controles y no fue aleatorizado.

Referencias Bibliográficas

1. Mok. Life expectative standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis & Rheumatism* Vol 63 No. 5 2011 11-82-1189
2. Nakajima. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort IORRA. *Scand J Rheumatol* 2010 39:360-7
3. Kouviniemi. Causes of death in patients with rheumatoid arthritis from 1971-1991 with special reference to autopsy. *Clin Rheumatol* 2009 28(12) 1443-7
4. Souza. Mortality profile related to systemic lupus erythematosus: in a multiple cause of death analysis. *J Rheumatol* 2012 Mar 39(3) 496-503
5. Nossent. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe 2001-2004. Related to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007 16(5) 309-17
6. Kang. Characteristics of comorbidities and costs among patients who died from Systemic Erythematosus Lupus in Taiwan. *Arch Med Sci* 2012 sep 8:(4) 690-6
7. Zhen. Death-related of systemic lupus erythematosus patients associated with the course of disease in Chinese population multicenter and retrospective study of 1958 patients. *Rheumatol Int* 2012 Dec 21
8. Sharma. Causes of mortality among inpatients with systemic lupus erythematosus in a tertiary care hospital in North India over a 10 year period. *Lupus* 2013 22(2) 216-22
9. The. Causes and predictors of mortality in hospitalized lupus patients in Sarawak General Hospital Malasya. *Lupus* 2013 Jan 22(1) 106-111
10. Elhai. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years a systematic review and meta-analysis of cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Jun 51(6) 1017-26

