

PATOLOGÍA

CAUSAS DE MUERTE EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) EN EL HOSPITAL MÉXICO DE 1989 A 2004

Jorge Vargas Marín*
Christian Moreira Vásquez**
Karla Núñez Delgado**
Mónica Núñez Delgado***

SUMMARY

Aim and objective: To determine the major causes of death among the systemic erythematosus lupus patients who died in Hospital Mexico. **Methods:** A list of autopsies reports with clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus seen in Hospital Mexico from 1989 to the year 2004 was supplied by the Pathology Service database. The information was collected and analyzed. **Results:** 54 patients were studied with a female to male ratio of 6,7: 1. The mean age at presentation was 28, 3 years (range 6 – 64 years) and the mean age at death was 33,3 years (range 14 – 68 years). Infectious causes were

the most common cause of death, occurring both early and late periods, in 28 (52,83%) patients, followed by pulmonary causes in 7 (13,21%) and renal chronic failure and gastrointestinal causes in 5 (9,43%) patients each. **Conclusions:** Infections were the most common cause of death and these deaths occurred throughout the course of illness.

INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad de

etiología desconocida, autoinmune, inflamatoria y de carácter crónico; caracterizada por la producción de autoanticuerpos.^{10, 13, 15}. Es de predominio femenino, con relación hombre: mujer que varía de 7:1 hasta 10:1. Se ha reportado peor pronóstico en hombres, personas de raza negra e inicio temprano de la enfermedad; a diferencia del inicio tardío, la patología en mujeres y en gente caucásica.^{11, 16}. El pronóstico del LES ha mejorado en los últimos años que puede ser atribuido

Palabras claves: lupus eritematoso sistémico, mortalidad, causas de muerte.

Abreviaturas: HTA: Hipertensión arterial, IRC: insuficiencia renal crónica, LES: Lupus eritematoso sistémico, OMS: Organización Mundial de la Salud, SNC: Sistema nervioso central.

Correspondencia: Karla Núñez Delgado, knunez81@yahoo.com Apdo. 775-1100, Tibás

*Médico Asistente Servicio Anatomía Patológica Hospital México, Coordinador de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica en el Hospital México.

**Médico y Cirujano General, Universidad de Costa Rica.

***Médico y Cirujano General, Residente de Anatomía Patológica, Hospital México.

a factores como el diagnóstico temprano, el uso racional de corticoesteroides y agentes citotóxicos y mayor disponibilidad de terapias para la enfermedad renal (diálisis, plasmaféresis y trasplante renal).^{1,7, 10, 13, 14, 20}. Los pacientes con LES tienen una mortalidad de 3 a 5 veces mayor a la población general. Las causas de muerte se relacionan a la enfermedad misma o por efectos del tratamiento.^{1,2} A pesar de los avances en el diagnóstico y manejo; las complicaciones atribuibles a LES continúan causando morbilidad importante; de un 10 a 25% de los casos fallecen en un período de 10 años posterior al diagnóstico.^{5, 10, 21}. En nuestro medio existe escasa información relacionada a las causas de defunción en estos pacientes; es por esa razón que en el presente estudio se describirán las causas de muerte en pacientes con LES, así como la edad, género, daño renal y duración de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de LES que fallecieron durante el período comprendido entre el primero de enero de 1989 al 31 de diciembre del 2004 en el Hospital México. Se revisó cada protocolo de autopsia y se seleccionó a los pacientes que tuvieran diagnós-

tico clínico de LES. El protocolo de autopsia incluye resumen del expediente clínico, datos relevantes de laboratorio y gabinete, hallazgos macroscópicos, microscópicos y los diagnósticos anatomopatológicos y clínicos finales. Debido al carácter retrospectivo del estudio y a que la información se limitó a la disponible en el protocolo de autopsia (no se revisó el expediente clínico); en ciertos casos hubo ausencia de datos acerca del compromiso renal, tratamiento o de la evolución clínica. Por esa razón, la decisión de incluir a los pacientes con LES se basó únicamente en el diagnóstico clínico; y el cual debía estar indicado en los diagnósticos finales del protocolo de autopsia. Se debió excluir a 2 pacientes que se consignaban como LES pero que realmente presentaron lupus discoide, y otros 4 casos que tenían diagnóstico de LES pero que nunca se confirmó el diagnóstico (se catalogaron como enfermedades autoinmunes a determinar o "probable LES"). Con base en los criterios anteriores se seleccionaron a 54 pacientes. Se anotaron los datos generales que incluían edad, género, tiempo de evolución, patologías relacionadas a LES o a su tratamiento; así como las no asociadas al LES, evolución del compromiso renal: tipo histológico de compromiso renal según clasificación de la OMS, manifestación clínica inicial de daño renal (proteinuria,

hematuria, síndrome nefrótico) y tipo de tratamiento (esteroides, esteroides más inmunosupresores y/o antimaláricos). Además, se incluyó los hallazgos anatomopatológicos (causa anatomopatológica de muerte y hallazgos de autopsia). El tiempo de evolución se definió como el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el fallecimiento. Se diferenció el momento de defunción en dos etapas: la temprana; aquella muerte ocurrida dentro de los primeros 10 años de evolución; y tardía, después de los 10 años del diagnóstico. La edad de diagnóstico se consignó como el momento en que se completaron los criterios definitorios de la enfermedad; con base en ésta se calculó el tiempo de evolución.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 54 pacientes con diagnóstico confirmado de LES; 47 (87%) eran mujeres y 7 (13%) eran varones, para una relación mujer: hombre de 6,7:1. La edad promedio general de diagnóstico fue de 28,3 años (rango 6 - 64 años); la edad promedio de diagnóstico en hombres fue de 19 años (rango 15 - 31 años) mientras que para las mujeres fue de 29,8 años (rango 6 - 64 años). La edad promedio general de muerte fue de 33,3 años (rango de 14 - 68 años); la edad promedio de muerte para los hombres estuvo en 24,3 años (17 - 38 años) y para

las mujeres en 34,7 años (rango de edad de 14 - 68 años); ver figura 1.

renal según la clasificación de la OMS se muestran en el cuadro 1.

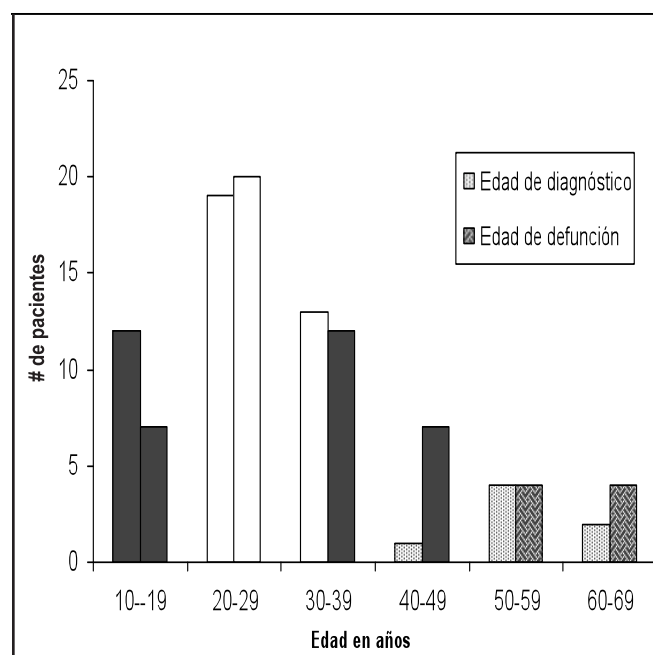


Figura 1. Distribución de la población según las edades de diagnóstico y defunción

Cuadro 1. Distribución del tipo de compromiso renal según la OMS, en pacientes con LES fallecidos en el Hospital México de 1989 a 2004

Tipo de compromiso renal	# de pacientes	%
I	1	1,85
II	2	3,70
III	3	5,56
IV	21	38,89
V	3	5,56
III- IV	5	9,26
IV- V	4	7,40
No se especifica	15	27,78
Total	54	100

El tiempo de evolución evidenció un promedio general de 5,9 años con un rango de 1 mes hasta 30 años. Los varones mostraron un tiempo de evolución promedio de 5,2 años (1 mes - 23 años) y las mujeres de 6 años (1 mes - 30 años). Hubo tres pacientes en los cuales no se obtuvo el tiempo de evolución ni la edad del diagnóstico, por lo que los cálculos respectivos se basaron en 51 pacientes. Con respecto a la sobrevida, un 70,37% de los pacientes estaba con vida al año del diagnóstico, luego disminuyó a 47,06% a los 5 años; 25,49% a los 10 años y solamente un 13,73% se encontraba con vida a los 15 años del diagnóstico. Los resultados del tipo de compromiso

Tres sujetos presentaron compromiso renal inicial clase II por biopsia renal, que posteriormente evolucionaron a clase IV y un caso que evolucionó de una clase III a IV. Con respecto a la manifestación inicial de compromiso renal (por pruebas de laboratorio); diez (18,52%) pacientes debutaron con proteinuria, seis (11,11%) lo hicieron con síndrome nefrótico; dos (3,70%) con hematuria y sólo un paciente (1,85%) presentó síndrome nefrítico. No se documentó el tipo de compromiso renal inicial en 35 (64,81%) individuos. Catorce pacientes (25,92%) evolucionaron a IRC, 2 de los cuales recibieron transplante renal. El primero de los pa-

cientes recibió el transplante 5 años antes del fallecimiento; de un cadáver no relacionado. Desarrolló rechazo crónico avanzado, glomerulopatía crónica del transplante y rechazo agudo intersticial leve justo antes de fallecer. El segundo caso recibió el transplante de fuente cadavérica 10 años después del diagnóstico de LES y falleció 6 meses después de la cirugía, habiéndose diagnosticado mediante gammagrafía riñón transplantado afuncional. En 7 (11,11%) de los casos se presentó insuficiencia renal aguda que ameritó el uso de diálisis y/o plamaféresis. La patología comórbida con más frecuencia asociada fue la HTA,

presente en 18 pacientes (33,33%); las enfermedades que siguieron en frecuencia fueron la diabetes mellitus y la tuberculosis pulmonar en 4 pacientes (7,41%). Otras patologías asociadas fueron: epilepsia, asma, drepanocitosis, mielofibrosis, hipotiroidismo, enfermedad de Wilson y neoplasia, presentes en un paciente (1,85%) respectivamente. Las causas de muerte se muestran en el cuadro 2.

Treinta y nueve (72,22%) pacientes fallecieron en la etapa temprana, mientras que doce (22,22%) lo hicieron en la tardía. En tres casos no se reportó el tiempo de evolución y en un paciente no se anotó los diagnósticos finales de muerte. Las comparación de las causas entre la etapa temprana y tardía se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 2. Principales causas de defunción en pacientes con LES fallecidos en el Hospital México de 1989 a 2004

Causa de defunción	# de pacientes	Porcentaje (%)
Sepsis	28	52,83
Causas pulmonares	7	13,21
IRC	5	9,43
Causas gastrointestinales	5	9,43
Causas cardiovasculares	4	7,55
Vasculitis SNC	2	3,77
Encefalopatía hepática	1	1,89
Ruptura esplénica espontánea	1	1,89
Total	53*	100

* No se documentó la información anatomopatológica en un paciente.

Cuadro 3. Distribución de las causas de mortalidad de pacientes con LES fallecidos en el Hospital México de 1989 a 2004 según el momento de fallecimiento

Etapa temprana			Etapa tardía		
Causas	# de pacientes	%	Causas	# de pacientes	%
Sepsis	21	53,84	Sepsis	5	45,46
Pulmonares*	6	15,38	Cardiovasculares	2	18,18
IRC	5	12,85	Gastrointestinales**	2	18,18
Otros	7	17,93	Otros	2	18,18
Total	39	100	Total	11	100

* Hemorragia pulmonar, insuficiencia respiratoria, tromboembolismo pulmonar

** Vasculitis, sangrado digestivo, perforación intestinal

En cinco casos se logró aislar el germen causal del proceso séptico: hubo un caso de una bronconeumonía por *Mycobac-*

terium tuberculosis y otra por *Pneumocystis carini*, dos con encefalitis por *Toxoplasma gondii* y una nocardiosis pulmonar.

Con respecto al tratamiento, se evidenció que 43 (79,63%) pacientes recibían esteroides, solos o combinados con terapia in-

munosupresora o antimaláricos. Ver cuadro 4.

Cuadro 4. Distribución de los pacientes con LES Fallecidos en el Hospital México de 1989 a 2004 según tipo de tratamiento

Tipo de tratamiento	Nº	%
Esteroides	18	33,33
Esteroides + Inmunosupresores	17	31,48
Esteroides + Antimaláricos	1	1,85
Esteroides + Inmunosupresores + Antimaláricos	7	12,96
Sin tratamiento	5	9,26
No especificado	6	11,11
Total	54	100

DISCUSIÓN

Se determinó el predominio de LES en mujeres de mediana edad durante la edad reproductiva, tal y como se describe en varios estudios; aunque la relación mujer: hombre no fue tan alta (se ha reportado relación de hasta 10:1).^{2, 8, 10, 12, 17, 18}. La edad promedio de diagnóstico fue ligeramente inferior a la documentada en otros reportes; la mayoría muestran un promedio que oscila entre 31 a 49 años.^{3, 10, 12, 17}. Se encontró que los hombres tienen una edad de diagnóstico 10 años más temprana que las mujeres; sin embargo, el tiempo de evolución es similar

en ambos, lo cual genera una edad de muerte más temprana en los hombres. Lo anterior concuerda con lo descrito en diversas series que mencionan peor pronóstico en hombres^{10, 16, 17}, aunque contradice lo documentado por otros autores que reportan una edad de diagnóstico más temprana en las mujeres.^{1, 17}. El resultado del promedio de sobrevida fue menor a lo descrito en otros estudios, donde mencionan el porcentaje de sobrevida de los pacientes con LES a los 5 años entre 80 a 97%; a los 10 años entre 70 a 93% y de 68% a 79% a los 15 años.^{1, 3, 6, 7,}

^{12, 13, 14, 17, 20}. Esto puede deberse al hecho de que la muestra escogida fue la población fallecida, que puede estar formada por aquellos pacientes con enfermedad más agresiva y rebeldes al tratamiento y; por lo tanto, de peor pronóstico; y no necesariamente representa la sobrevida de los pacientes lúpicos, debido a que se tendría que incluir a los no fallecidos. Estudios han demostrado la importancia del compromiso renal como factor pronóstico adverso en los pacientes con LES. El riñón es el órgano blanco afectado con más frecuencia en este padecimiento; el cual puede estar comprometido hasta en el 75-90% de los casos,

aunque algunos reportan que puede llegar al 100%.^{3, 4, 12}. Los hallazgos de la biopsia renal han contribuido como marcadores pronósticos en pacientes con nefropatía lúpica, encontrándose un alto riesgo de mortalidad para todas las causas, en presencia de lesiones proliferativas y cambios de cronicidad, aún en pacientes con valores normales de creatinina.^{1, 9}. En el presente reporte, los pacientes con cambios proliferativos y de cronicidad representaron, en conjunto, el 61% de los cambios anatomopatológicos; esto concuerda con lo reportado en otros estudios.^{9, 10, 12}. La mayoría de pacientes debutó con proteinuria (asociada o no a síndrome nefrótico), la cual es considerada por muchos investigadores de mal pronóstico y con efecto directo sobre la mortalidad total. Por esta razón se considera que los cambios en el sedimento urinario y la proteinuria son una indicación de peso para modificar el tratamiento, así como la evaluación constante mediante el examen general de orina es mandatoria en el control del paciente lúpico.^{3, 10, 6, 4, 9}. Debido a que el LES es una enfermedad compleja que involucra casi todos los sistemas, los portadores pueden cursar con múltiples comorbilidades, que en ocasiones es difícil determinar si son primarias o secundarias.⁴ En este estudio, un tercio de los pacientes cursó con HTA, la cual

se ha demostrado se asocia con progresión de la enfermedad renal y con un alto riesgo relativo de muerte. Es difícil establecer si la HTA es secundaria al daño renal, al tratamiento o si forma parte de las manifestaciones tardías no relacionadas con actividad de la enfermedad^{1, 3, 4, 11}, considerando que es una patología frecuente en nuestro medio. La diabetes mellitus puede aumentar su incidencia secundaria al tratamiento; así como la tuberculosis se puede incrementar por la inmunosupresión característica de esta enfermedad o por su tratamiento. A pesar de que se documentaron otras patologías asociadas, existen pocos estudios que analizan estas variables. La mayoría de los pacientes fallecieron por causas infecciosas; esto podría relacionarse al estado de inmunosupresión, tanto por alteración cualitativa y cuantitativa de la respuesta inmune; así como por la terapia inmunosupresora o por el estado de uremia, que con frecuencia existe en estos individuos¹. Los estudios difieren en cuanto a las principales causas de muerte; en ciertos casos se menciona la etiología infecciosa como la principal causa con porcentajes de hasta 58% de las defunciones^{1, 8, 10, 14}; por el contrario, otros concluyen que la actividad de la enfermedad es la causa principal de defunción^{6,12, 20}. Las causas cardiopulmonares fueron en conjunto, la segunda causa de muerte, especialmente

en la etapa temprana. La patología cardiovascular y pulmonar puede estar aumentada en estos pacientes, en comparación con la población general, debido a una mayor incidencia de HTA, diabetes mellitus, insuficiencia renal, de estados ateroscleróticos avanzados, hipercolesterolemia y alteraciones endoteliales.^{1, 7, 19, 20}. La IRC secundaria a la actividad lúpica se ha descrito como causa importante de mortalidad en este tipo de pacientes, especialmente en etapas tempranas¹⁰, alcanzando en algunos reportes hasta el 50% de las causas de muerte.⁷ En el presente estudio esta causa de muerte ocupó el tercer lugar. El tratamiento posee un rol central en el control de la enfermedad, evitando los daños en órganos blancos, que lleva a la mejoría de la sobrevivencia de los pacientes con LES. El uso racional de los esteroides y de los agentes citotóxicos ayudan a obtener un buen control de la actividad de la enfermedad sin poner en peligro la vida de los pacientes¹⁰. Se ha demostrado que la inmunosupresión ocasionada por altas dosis de esteroides o uso de citotóxicos, es un factor de riesgo de mortalidad, afectando la sobrevivencia a corto plazo en los pacientes con LES.^{5,10}

RESUMEN

Justificación y Objetivo: Determinar las principales causas de muerte en pacientes con LES que

fallecieron en el Hospital México en un período de dieciséis años comprendido entre 1989 y el 2004.

Métodos: Se revisó la lista de los protocolos de autopsia de los pacientes con diagnóstico clínico de LES manejados en el Hospital México de 1989 al 2004, suministrada por la base de datos del Servicio de Patología. Se recolectó y analizó la información.

Resultados: Se incluyó a 54 pacientes con LES, con una relación mujer: hombre de 6,7: 1. La edad promedio de presentación fue de 28,3 años (rango 6 – 64 años) y la edad promedio de muerte fue de 33,3 años (rango 14 – 68 años). Las causas infecciosas fueron la principal causa de muerte, ocurridas en 28 pacientes (52,83%) presentes tanto en la etapa temprana como en la tardía; seguidas por causas pulmonares en 7 individuos (13,21%) e IRC y causas gastrointestinales en 5 pacientes (9,43%), respectivamente.

Conclusión: Las infecciones fueron la principal causa de muerte en los pacientes con LES fallecidos en el Hospital México entre 1989 y el 2004. Éstas ocurrieron en cualquier momento del transcurso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abello, M. Pronóstico en lupus eritematoso sistémico. Revista Colombiana de Reumatología. www.encolombia.com/medicina/reumatologia/reuma82-10-pronostico.htm (accesada el 06/01/ 2005)

2. Abu-Shakra M, Urowitz M, Gladman D, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center I. Predictor Variables for mortality. *J Rheumatology* 1995; 22:1259-1264.
3. Abu-Shakra M, Urowitz M, Gladman D, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II Predictor Variables for mortality. *J Rheumatology* 1995; 22:1265-1270.
4. Boumpas D, Austin H, Fessler B, Balow J, Klippel J, Lockshin M. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging concepts. Part 1: Renal, Neuropsychiatric, Cardiovascular, Pulmonary and Hematologic Disease. *Annals of Internal Medicine* 1995; 122: 940- 950.
5. Boumpas D, Fessler B, Austin H, Balow J, Klippel J, Lockshin M. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging concepts. Part 2: Dermatologic and Joint disease, the anti phospholipids antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Annals of Internal Medicine* 1995; 123: 42- 53.
6. Ginzler E, Diamond H, Weiner M, Schlesinger M, Fries J, Wasner C, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-611.
7. Gordon C. Long - term complications systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2002; 41: 1095-1100.
8. Iriya S, Capellozzi V, Calich I, Martins M, Lichtenstein A. Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in Sao Paolo, Brazil: A study of 113 autopsies. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1557-1558.
9. McLaughlin J, Bombardier C, Farewell V, Gladman D, Urowitz M. Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. III Survival Analysis Controlling for Clinical and Laboratory Variables. *Arthritis Rheum* 1994; 04: 559-567.
10. Mok C, Lee K, Ho C, Lau C, Wong R. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology* 2000; 39: 399-406.
11. Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker J, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: Role of Race and Socioeconomic Status. *Am J Med* 1991; 91:345-353.
12. Pistiner M, Wallace D, Nessim S, Metzger A, Klinenberg J. Lupus Erythematosus in the 1980s: A survey of 570 Patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21: 55-64.
13. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus: negative impact of increasing age onset, black race and thrombocytopenia as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990; 33:37-48.
14. Rosner S, Ginzler E, Diamond H, Weiner M, Schlesinger M, Fries J, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982; 85: 612-617.
15. Steinberg A, Gourley M, Klinman D, Tsokos G, Scott D, Krieg. Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine* 1991; 115: 548-559.
16. Studenski S, Allen N, Caldwell D, Rice J, Polisson R. Survival in Systemic Lupus Erythematosus. A Multivariate Analysis of Demographic Factors. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1326-1332.
17. Uramoto K, Michet C, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon M, Gabriel S. Trends in the incidence and mortality of Systemic Lupus Erythematosus 1950 - 1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46-50.
18. Ward M. Hospital Experience and Mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 891-898.
19. Ward M. Premature Morbidity from Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases in women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 338-346.
20. Ward M, Pyun E, Studenski S. Causes of death in Systemic Lupus Erythematosus. Long Term followup of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995; 10: 1492-1499.
21. Ward M, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1996; 156:1337-1344.