

11224

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

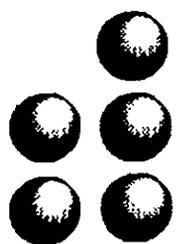


DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO QUE INGRESAN A LA
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA.
ESTUDIO DE COHORTE OBSERVACIONAL.

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRITICO
QUE PRESENTA:
JOSE ALFONSO MONJARDIN ROCHIN

ASESORES: DR. GUILLERMO DOMINGUEZ CHERIT.
DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA.
DR. JULIO CESAR ROBLEDO PASCUAL



INNSZ

MEXICO, D. F.

27/108

ENERO 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

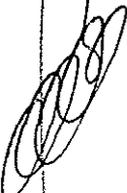
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD
SALVADOR ZEPEDA
CENTRO DE INVESTIGACIONES Y REFERENCIA
Epidemiológica



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza



Dr. Guillermo Domínguez Cherit
Profesor Titular del Curso de
Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva



Dr. Eduardo Rivero Sigarroa
Profesor Adjunto del Curso de
Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Dedicatoria:

A mi esposa Martha, a mi hijo Alfonsito y a la pequeña que esperamos con anhelo por su apoyo incondicional, amor y paciencia.

A mis queridos Padres, Alfonso y Armida por quienes siempre he seguido adelante.

A mi hermana Edith, quien con su tenacidad y fuerza, es un ejemplo a seguir en mi vida profesional.

Para mis suegros Hilario y Lupita a quienes les agradezco su apoyo.

A mi amiga Alejandra López Spíndola, por su amistad incondicional, por su tiempo y su siempre disposición.

A mis primos Dante y †Romeo Acosta Rochín.

A mis compañeros Joel Badell, Rebeca Zetina, Patricia Nuche y Jorge Ranero.

AGRADECIMIENTOS.

Dr. Guillermo Domínguez Cherit.

Por su indiscutible apoyo en mi formación como intensivista.

Dr. Eduardo Rivero Sigaroa.

Por sus invaluable enseñanzas y por su amistad.

Dr. Manuel Méndez Beltrán.

Por su tiempo y empeño.

Dr. Julio Cesar Robledo Pascual.

Por su valiosa asesoría en el desarrollo de esta tesis.

Dr. Jorge Isaac Cardoza Amador

Gran amigo y modelo a seguir en mi desarrollo profesional.

Dr. Enrique Romero Baranzini

Por su gran influencia y Apoyo para la realización de mi Sub-Especialidad.

Al personal y pacientes de la Unidad de Terapia Intensiva del INNSZ.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	1
2. INTRODUCCIÓN.	3
a) Marco teórico.	3
b) Antecedentes.	7
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. OBJETIVO	9
a) Objetivo Principal.	9
b) Objetivos Específicos.	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS	9
a) Diseño del Estudio.	9
b) Población de Estudio.	10
c) Criterios de Inclusión.	10
d) Criterios de Exclusión.	10
e) Criterios de Eliminación.	11
f) Descripción de la Maniobra.	11
g) Variable Dependiente o de Desenlace.	11
h) Variable Independiente.	12
i) Control de Calidad de las Variables.	12
6. MANEJO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
a) Estadística <i>Descriptiva</i> .	13
b) Estadística Inferencial.	14
c) Análisis Multivariado o Multivariable	14
7. RESULTADOS	15
8. DISCUSIÓN	20
9. CONCLUSIONES	25
10. TABLAS Y GRÁFICAS	26
11. Anexos	36
a) I	36
b) II	38
12. Bibliografía	40

1. ABREVIATURAS.

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

APACHE II: Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation.

MEX-SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
Mexican

SLEDAI: The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

OR: Razón de Momios

FOM: Falla Orgánica Múltiple

FiO₂: Fracción Inspirada de Oxígeno

PaO₂: Presión Arterial de Oxígeno

Cr: Creatinina Sérica

Kirby: Eficacia de Oxigenación Arterial

\bar{X} : Promedio

OMS: Organización Mundial de la Salud

ASA: American Society Of Anesthesiologists

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

ARA: American Rheumatism Association

IC: Intervalo de confianza

FANA: Anticuerpos Antinucleares por Inmunofluoresencia

DEUTI: Días de Estancia en la Unidad de Terapia Intensiva

SnRNP: Small Nuclear Ribonucleoprotein Complex

ANA: Anticuerpos Antinucleares

anti-ds-DNA: Anticuerpo para la doble asa del Ácido Desoxirribonucleico

2. INTRODUCCION:

a) Marco Teórico:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad inflamatoria multisistémica, caracterizada por una gran variedad de manifestaciones clínicas, en asociación con la producción de anticuerpos antinucleares (ANA). Esta enfermedad ocurre principalmente en mujeres jóvenes, con predominio en la de raza negra, y con menor frecuencia en niños, hombres, ancianos.^{1,3,5,6}

El LES es muy variable en sus manifestaciones clínicas tanto en intensidad como en tiempo. Entre los órganos y sistemas afectados (blanco), en esta enfermedad, los mas comúnmente involucrados son: la piel, articulaciones, riñones, sistema nervioso central, superficie serosas y componentes celulares sanguíneos. La extensión de las manifestaciones de esta enfermedad, específicamente en pacientes jóvenes, es asociada con considerable limitación de sus actividades tanto ocupacionales como sociales, y disminución en su expectativa de vida. Las manifestaciones puede desarrollarse asincrónicamente y pueden pasar meses o años antes de que un paciente desarrolle la enfermedad multisistémica¹⁻².

El LES es caracterizado por fluctuaciones en su intensidad. Estos periodos de reactivación son manifestados por cambios en la actividad

tanto clínica como serológica. Estas reactivaciones pueden ser generalizadas y causar inflamación en varios órganos o sistemas y manifestarse por fiebre y malestar. En contraste, la reactivación puede involucrar a un solo órgano. Además los pacientes con LES, están sujetos a otras condiciones que pueden imitar reactivación, esto es importante ya que los pacientes deben de ser estudiados a fondo para diferenciar esta entidad con infección u otras condiciones interrecurrentes como intoxicación por drogas. La actividad de lupus es frecuentemente caracterizado por anemia, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia¹.

La American Rheumatism Association (ARA), estableció criterios para la clasificación del LES. Considerándose positivo cuando reúnen por lo menos cuatro de los once criterios. Estos criterios son de gran valor para investigaciones clínicas y de laboratorio, ya que nos permite distinguir con facilidad a los pacientes con lupus, de otras enfermedades de tejido conectivo^{1,7}. **cuadro 1.**

Independientemente de las manifestaciones clínicas, los pacientes con LES, casi invariablemente expresan anticuerpos para componentes de los núcleos celulares (ANA). De los muchos ANAs en el suero de los pacientes, solo dos son considerados diagnósticos para LES: anticuerpo para la doble asa del DNA (anti - ds - DNA) y anticuerpos para Sm (anti - Sm) El anti DNA se une a los sitios de la hélice de la columna del DNA, mientras que el anti - Sm se une al complejo RNA - proteína llamado

SnRNP (Small Nuclear ribonucleoprotein complex). El anti DNA es altamente específico para LES, siendo positivo en el 50% de los pacientes con este diagnóstico. Por otro lado la prueba de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia (FANA), es positiva en el 95% de los casos teniendo varios patrones de tinte (homogéneo, moteado, nuclear). Como prueba de escrutinio, FANA es usada por su sensibilidad aunque es baja su especificidad. Pudiendo estar positivo en pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo¹.

En los sitios de investigación, se utilizan diferentes esquemas para obtener una valoración cuantitativa de la actividad de la enfermedad. Estos esquemas son compuestos por escalas en la que los puntos son asignados sobre la base del peso de diferentes condiciones clínicas o de laboratorio que significan actividad de la enfermedad. En nuestro hospital el Dr. Donato Alarcón-Segovia y Cols. Compararon una escala modificada y simplificada (MEX-SLEDAI) con Lupus Activity Criterial Cont y el SLEDAI (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) en la que se aplicaron de forma prospectiva a 39 pacientes con diversos grados de actividad en tres visitas consecutivas, encontrando una significativa asociación entre los índices y el juicio de los expertos, la opinión del manejo médico, cambio en el tratamiento y el curso clínico. En tanto MEX-SLEDAI demostró tener buena correlación ($r_s = 0.75$ a 0.76 , $p < 0.0001$) y sensibilidad. MEX-SLEDAI fue el instrumento mas barato⁸. En general, manifestaciones como son:

enfermedad renal o cerebritis reciben mas alto puntaje que artritis o fiebre, lo que implica que el compromiso de ciertos órganos reflejan más actividad¹.

Con relación al pronóstico de los pacientes con LES Siegel, Holley y Lee¹⁰, reportaron que la incidencia, morbilidad y mortalidad del LES fue consistentemente alta para mujeres de raza negra en las ciudades de Nueva York y Jefferson, Alabama, durante el periodo de 1956 - 1965. Kaslow y Masi¹¹ de manera similar constataron un incremento en la mortalidad para LES entre mujeres de raza negra acorde a los datos de la National Center For Healt Statistics durante el periodo de 1968 - 1972. A la inversa Dubois¹² concluyó que las pacientes de raza negra, vistas de 1950 - 1973 tuvieron un curso similar que las otras pacientes. Esta observación fue confirmada en reportes subsecuentes, en la que los pacientes de Dubois fueron seguidas hasta 1980. En 1982 Ellen M. Ginzler et al⁹, encontró que los mayores determinantes de sobrevida eran los niveles de creatinina sérica, el grado de proteinuria y el hematocrito, con una p de 0.001, 0.001 y 0.05 respectivamente. Posteriormente en diciembre de 1987, Studensky et al⁴, reportó en su análisis que la raza no blanca y el estatus socioeconómico son factores independientes de mortalidad con una p de 0.01 y 0.03 respectivamente, sin encontrar diferencia significativa con relación al sexo ($p=0.09$) ni a la edad ($p=0.08$). En su estudio Revielle et al

en 1990³, reportaron en un análisis multivariado que los americanos de raza negra y una mayor edad de inicio en la edad de inicio del LES y la trombocitopenia moderada a severa fueron factores independientes que afectaron de forma adversa la sobrevida en pacientes con LES. Cuando fueron ajustadas con otras variables como sexo, estatus social, manifestaciones neuropsiquiátricas, anticuerpos anti-DNA, proteinuria, enfermedad renal y serositis, ninguno de ellos afectó la probabilidad de sobrevida.

b) Antecedentes:

Todos los datos anteriores son descritos en estudios de pacientes no hospitalizados en terapia intensiva (UTI), solo existe un reporte en la literatura², en el que se estudió en forma retrospectiva durante un periodo de 11 años a 30 pacientes, en la que tuvieron una mortalidad del 53% y en el análisis univariado de los factores con potencial influencia sobre mortalidad, se demostró que solo la enfermedad renal tuvo influencia significativa en la sobrevida, con una $p < 0.05$, por lo anterior decidimos iniciar un estudio prospectivo para tratar de encontrar factores que tuvieran influencia directa con la sobrevida de los pacientes que ingresan a la UTI del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

3. JUSTIFICACIÓN.

Existen pocos estudios que han explorado los factores independientes de mortalidad en los pacientes con LES que se internan en la terapia intensiva, llama la atención que solo existe un estudio que muestra datos interesantes pero adolece de algunos aspectos metodológicos. El Instituto Nacional de la Nutrición es un centro de referencia de pacientes con enfermedades autoinmunes. Los médicos de la unidad han observado que el pronóstico de estos enfermos es malo, sabemos que en la historia natural de esta enfermedad, estos pacientes pueden presentar eventos relacionados con actividad y complicaciones por el tratamiento inmunosupresor, situación que puede comprometer de manera importante su homeostasis, y tener la indicación de ingresar a la UTI, por todo lo anterior se justifica la realización de nuestro estudio.

4. OBJETIVOS:

a) Objetivo Principal.

Conocer la mortalidad estimada de esta población de enfermos que ingresan a la unidad de terapia intensiva.

b) Objetivos Específicos.

1.- Investigar factores que de forma independiente predigan mortalidad de LES en UTI.

2.- Conocer el tiempo de estancia hospitalaria.

3. Investigar si existen factores que pueden modificar la sobrevida en la UTI.

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

a) Diseño del Estudio:

DESCRIPTIVO, OBSERVACIONAL, PROLECTIVO, LONGITUDINAL.

4. OBJETIVOS:

a) Objetivo Principal.

Conocer la mortalidad estimada de esta población de enfermos que ingresan a la unidad de terapia intensiva.

b) Objetivos Específicos.

1.- Investigar factores que de forma independiente predigan mortalidad de LES en UTI.

2.- Conocer el tiempo de estancia hospitalaria.

3 Investigar si existen factores que pueden modificar la sobrevida en la UTI.

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

a) Diseño del Estudio:

DESCRIPTIVO, OBSERVACIONAL, PROLECTIVO, LONGITUDINAL.

Estudio de cohorte observacional con seguimiento de esta durante el tiempo que permanezca hospitalizado en la Institución (dentro de la UTI y en sector de internamiento).

b) Población en Estudio:

Pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva en el periodo comprendido de marzo de 1998 a noviembre de 1999, con el diagnóstico ya establecido de LES de acuerdo a los lineamientos de la American Rheumatism Association (ARA) o bien con diagnóstico probable de LES y que durante su internamiento se confirmó el diagnóstico en base a los criterios de ARA (CASOS INCIDENTES).

c) Criterios de Inclusión:

1. Todos aquellos enfermos con diagnóstico ya establecido de LES de acuerdo a los lineamientos de la American Rheumatism Association (ARA) o bien diagnóstico probable de LES y que durante el internamiento se confirmó el diagnóstico en base a los criterios de ARA.
2. Cualquier edad.
3. Indicación de ingreso a la unidad de terapia intensiva en base a criterios de la sociedad estadounidense de medicina crítica¹⁴.

d) Criterios de Exclusión:

1. Pacientes en que no se confirmó el diagnóstico de LES.

e) Criterio de Eliminación:

Ninguno.

Solicitud de alta voluntaria a petición de los familiares.

f) Descripción de la Maniobra:

Una vez que el enfermo ingresó a la unidad, se le realizó la evaluación clínica y se tomó una serie de estudios de laboratorio y gabinete que incluyeron: biometría hemática, química sanguínea, electrólitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación, captación de DNA, complemento, proteína C reactiva, gasometría arterial, radiografía de tórax portátil, se calculó APACHE II¹³ y MEX-SLEDAI⁸.

El manejo de los pacientes estuvo a cargo de los médicos de la terapia intensiva y apoyo de los consultantes en *reumatología, infectología, nefrología, cirugía, nutrición clínica etc.*

El seguimiento de los enfermos se realizó hasta su egreso de la institución, esto es, terapia intensiva y servicio de hospitalización.

VARIABLES DE ESTUDIO

g) Variable Dependiente o de Desenlace:

La variable principal del estudio fue la muerte o sobrevida al egreso de UTI y hospitalización. Dicha variable fue codificada.

h) Variables Independientes:

Las variables se seleccionaron de la siguiente manera:

Universales o de datos demográficos: sexo, edad, tiempo de evolución de enfermedad, diagnóstico de ingreso.

Otro grupo de variables fueron aquellas en las cuales existe evidencia ya publicada y asociada con mortalidad: actividad de la enfermedad, presencia de falla renal, hipoalbuminemia.

Finalmente una serie de variables que el grupo médico consideró de importancia por la lógica biológica: estado de gravedad evaluado a través de APACHE II¹³, magnitud de la actividad de la enfermedad en el momento del ingreso a UTI (MEX-SLEDAI)⁸, presencia de daño pulmonar grave evaluado a través del índice de eficiencia de intercambio gaseoso (índice de Kirby), motivo de ingreso, indicación de intubación y ventilación mecánica, de colocación de catéter de flotación pulmonar por inestabilidad hemodinámica de acuerdo a la ASA¹⁵, indicación de hemodiálisis, de cirugía.

i) Control de Calidad de las Variables:

El estimador de gravedad al ingreso a UTI fue APACHE II¹³ esta es una escala utilizada en la gran mayoría de los estudios de investigación en medicina crítica y es una escala validada en el instituto y que se realiza de manera rutinaria en la UTI.

El estimador del grado de actividad utilizado fue MEX-SLEDAI⁸, escala validada en el Instituto Nacional de la Nutrición.

El diagnóstico de egreso en los casos de muerte utilizado en este estudio estuvo apegado a la codificación de la OMS¹⁶ en la última clasificación publicada.

6. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se recolectó una base de datos en el programa SPSS 8.0 para Windows.

a) Estadística Descriptiva:

El análisis de las variables dependerá del tipo, por ejemplo, nominales (tipo de cirugía, diagnóstico de ingreso y egreso) o bien dicotómicas (sexo, muerte-sobrevivida, ventilación mecánica) utilizándose frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

De las variables dimensionales (días de estancia hospitalaria, cuenta de plaquetas, cuenta de linfocitos, hemoglobina, creatinina etc.) se utilizó promedio y desviación estándar en caso de que presentaran una distribución Gaussiana o mediana, mínimo, máximo, en caso de que tengan una distribución no Gaussiana.

Hubo necesidad de crear variables indicadoras Dummy para poder evaluar el impacto de una categoría en especial. También se recategorizaron variables utilizando puntos de corte conocidos en medicina

El estimador del grado de actividad utilizado fue MEX-SLEDAI⁸, escala validada en el Instituto Nacional de la Nutrición.

El diagnóstico de egreso en los casos de muerte utilizado en este estudio estuvo apegado a la codificación de la OMS¹⁶ en la última clasificación publicada.

6. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se recolectó una base de datos en el programa SPSS 8.0 para Windows.

a) Estadística Descriptiva:

El análisis de las variables dependerá del tipo, por ejemplo, nominales (tipo de cirugía, diagnóstico de ingreso y egreso) o bien dicotómicas (sexo, muerte-sobrevivida, ventilación mecánica) utilizándose frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

De las variables dimensionales (días de estancia hospitalaria, cuenta de plaquetas, cuenta de linfocitos, hemoglobina, creatinina etc.) se utilizó promedio y desviación estándar en caso de que presentaran una distribución Gaussiana o mediana, mínimo, máximo, en caso de que tengan una distribución no Gaussiana.

Hubo necesidad de crear variables indicadoras Dummy para poder evaluar el impacto de una categoría en especial. También se recategorizaron variables utilizando puntos de corte conocidos en medicina

crítica los cuales son clínicamente útiles para definir magnitud de gravedad o definir casos.

b) Estadística Inferencial:

El análisis univariado se realizó para buscar asociación de variables, la prueba estadística utilizada fue Chi cuadrada o en su caso prueba exacta de Fisher, se aceptó una significancia de < 0.05 como estocástica.

c) Análisis Multivariado o Multivariable:

Se utilizó *regresión logística* para poder ajustar cada una de las variables independientes, nos apegamos a lo recomendado por Feinstein¹⁷ en la realización de *análisis multivariable*. Se utilizó método *enter, stepwise forward, backward*, se seleccionaron los mejores coeficientes y se tomó como *unidad de asociación* la *razón momios (OR)* y el intervalo de confianza al 95%.

Se probaron *varios modelos* y seleccionamos al mejor modelo de independencia.

Para evaluar el efecto modificador de las variables predictoras sobre la mortalidad se utilizó la curva de Kaplan – Meier, a través del análisis de riesgos proporcionales de Cox.

7. RESULTADOS.

En total se evaluaron 37 pacientes, en el periodo comprendido de marzo de 1998 a noviembre de 1999, de los cuales se excluyeron a 2 pacientes por no contar con la información requerida para llenar la hoja de recolección de datos. Quedando un total de 35 pacientes correspondiendo 33 al sexo femenino (94.3%) y 2 del sexo masculino (5.7%) **tabla 1**, la edad de los pacientes osciló entre 14 y 71 años siendo el promedio de 30.6 ± 13.2 . **tabla 2**.

El tiempo de evolución del LES promedio fue 5.9 (± 8.1) años existiendo un rango de 30 años de la enfermedad. **tabla 2**.

Las causas que ameritaron el ingreso a la unidad quedaron distribuidas de la siguiente manera: actividad clínica en 15 pacientes (42.9%), infección (neumonías, sepsis abdominal, empiema bilateral, endocarditis bacteriana) en 11 pacientes (31.4%). infección más actividad en un solo caso (2.9%) y en ocho casos (22.9%) postoperatorio inmediato (vía aérea difícil cirugía vascular periférica, cirugía abdominal), y otros como: encefalopatía hipertensiva, pancreatitis, **tabla 1**. Los gérmenes aislados en los cultivos de los pacientes que ingresaron por infección ó desarrollaron esta durante su estancia en la UTI se muestra en la **tabla 3**.

De los 35 pacientes estudiados, 32 eran conocidos previamente en el Instituto (91.4%) y 3 pacientes fueron referidos de otra institución (8.6%) **tabla 1.**

Quince pacientes habían sido manejados previamente a su ingreso con esteroides (42.9%), 8 pacientes con esteroides mas inmunosupresores (22.9%), 2 pacientes recibían otro tipo de tratamiento (antiagregantes plaquetarios. antihipertensivos) y 7 pacientes estaban sin tratamiento (20%).

A su ingreso a la unidad de terapia intensiva presentaban un APACHE II

($\bar{X} = 19.1 \pm 7.8$) el puntaje mínimo fue de 5 y el máximo de 39 **gráfica1.** La actividad evaluada a través de MEX-SLEDAI mostró ($\bar{X} = 4.6 \pm 4$) con un rango de 15 puntos. Se tomó como actividad a 7 o más puntos, encontrando a 11 pacientes en esta clasificación (31.4%) **gráfica 2.**

De los exámenes de laboratorio y gabinete encontramos los siguientes datos que se muestran en la **tabla 4;** puede observarse anemia con una hemoglobina promedio de 9.9 (± 2.9) g/dl, con un mínimo de 4 y un máximo de 19; la presencia de linfopenia a su ingreso promedio 1178 (± 1600) con una mediana de 660 con un mínimo de 32 y un máximo de 7639 cel/mm³. La cuenta plaquetaria promedio fue de 106.5 (± 103.1) miles/mm³ con un mínimo de 3.2 y un máximo 441.0 miles/mm³.

La creatinina sérica promedio fue de 2.7 mg/dl (\pm 2.3) con un mínimo de 0.5 y un máximo de 9.5 mg/dl, la albúmina promedio fue de 1.87g/dl (\pm 0.7) con un mínimo de 0.7 y un máximo de 3.4 g/dl.

La gasometría arterial mostró los siguientes resultados: PaO₂ promedio de 81.0 (\pm 36.3) mmHg con un mínimo de 42.4 y un máximo 235.0 mmHg, cuando se ajusto a la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) el índice de eficiencia de oxigenación (índice de Kirby) promedio fue de 162.5 (\pm 103.2) con una mediana de 145.5, mínimo de 44 y máximo 393.0 **tabla 5 y gráfica 3.**

El tiempo de estancia en la unidad de terapia intensiva fue en promedio de 6.6 días (\pm 15.1), con una mediana de 3, un mínimo de 1 y un máximo de 90 días. **tabla 2.** Durante su estancia en la unidad se sometieron a ventilación mecánica 27 pacientes (77.1%), requirieron de catéter de flotación pulmonar 11(31.4%), hemodiálisis 9 (25.7%) y requirieron traqueostomía 7 pacientes (20%) **tabla 1.**

La mortalidad encontrada fue de 19 pacientes (54.3%) y los datos que se muestran en la **tabla 6** se puede observar que la principal causa de muerte fue en un 42% choque séptico, le siguen choque cardiogénico y hemorragia pulmonar con un 21% cada una.

Todos los pacientes que fueron egresaron de la UTI al área de hospitalización, posteriormente fueron dados de alta a su domicilio.

Como puede observarse la mortalidad en este grupo de enfermos es alta, esto nos condujo a investigar ciertos factores independientes predictores de muerte. Para ello fue necesario inicialmente realizar el análisis univariado a través de la prueba de Chi Cuadrada o en su defecto prueba exacta de Fisher. Hubo necesidad de crear variables indicadoras para poder recategorizar algunas variables numéricas del tipo APACHE II, Kirby, cifra de creatinina, y de esta manera obtuvimos los siguientes resultados que se muestran en la **tabla 7**.

En ella se puede observar que indicación de ventilación mecánica, Índice de Kirby, indicación de colocación de catéter de flotación pulmonar y APACHE II fueron los que mostraron significancia estocástica significativa ($p < 0.05$).

En el análisis multivariado utilizamos a través del método Enter una exploración de todas las variables que desde nuestro punto de vista tenía coherencia biológica (APACHE II, albúmina sérica, motivo de ingreso, MEX-SLEDAI, uso de inmunosupresores), los demostrados en la literatura (falla renal, trombocitopenia, linfopenia, tiempo de evolución del lupus) y los que mostraron asociación en el análisis univariado (Kirby, indicación de colocación de catéter de flotación pulmonar, indicación de ventilación mecánica); este análisis exploratorio nos fue de utilidad para poder ver los mejores coeficientes, y de esta manera conservando los criterios

sugeridos en los modelos multivariados sobre todo en la relación evento/parámetro, procedimos a través del método forward stepwise para poder seleccionar los mejores predictores de independencia.

Estos resultaron ser en primer lugar indicación de catéter de flotación pulmonar con un OR de 21.99, intervalo de confianza (IC) 95% (2.67-180.8), posteriormente daño pulmonar grave a través de índice de Kirby <100 OR 11.54, IC 95% (1.54-86.18), **tabla 8**; lo anterior se interpreta de la siguiente manera: cuando un paciente con LES requiere de la colocación de un catéter de flotación pulmonar tiene un riesgo de 21.9 veces el riesgo de morir que aquellos en quienes no se los colocan por **NO tener la indicación**, en el caso de que a su ingreso tenga un índice de daño pulmonar grave (Kirby < 100) tiene 11.5 el riesgo de morir que aquel que ingresa sin esta condición. **tabla 9**.

Estos modificadores fueron incluidos en el análisis de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el impacto sobre la curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier. **gráfica 4**.

8. DISCUSIÓN.

De los 35 pacientes incluidos en nuestro análisis, no hubo diferencia en sexo al comparar a la población estudiada por Stephen Maxted Ansell², correspondiendo en nuestra población 94.3% al sexo femenino, contra 93% en su grupo, sucediendo lo mismo en el promedio de edad teniendo nuestra población 30.6 años y el grupo estudiado por Stephen Maxted Ansell², 29.0 años. Es importante hacer mención que nuestra población el rango de edad fue de 14 a 71 años teniendo pacientes de mayor edad, a dos pacientes mayores de 60 años.

No se encontró diferencia con relación al tiempo de evolución del LES, ya que el promedio en años en nuestra población fue de 5.91 años contra (5.08 años). Aunque es importante recalcar que nuestros pacientes presentaban un rango mucho mayor (30 años), esto debido a que una paciente presentaba estos años de evolución de su enfermedad.

El porcentaje de infección en nuestro grupo fue de 31.4% menor en relación a lo reportado en la literatura (37%)².

Llama la atención que un 42.9%, ingresaron por actividad y que muchos de estos pacientes llegaron también con una enfermedad subyacente que ameritaba su internamiento en la UTI, un 20.0% ingresaron posterior a cirugía.

Puede observarse que la mayor parte de nuestros pacientes ya eran conocidos en nuestro instituto y el 8.6% fueron referidos o diagnosticados a su ingreso.

En cuanto al manejo de los enfermos destaca que el 42.9% estaban manejados con esteroides y el 22.9% estaban manejados con esteroides más inmunosupresores. Siete pacientes al momento de su ingreso no contaban con tratamiento médico, y esto se explica ya que 4 pacientes se diagnosticaron a su ingreso, los otros tres pacientes habían sido referidos a nuestra institución sin tratamiento médico.

La puntuación de APACHE II en nuestra población fue muy similar a la reportada en la literatura con 19.1 contra 18 puntos, del grupo estudiado por Stephen Maxted Ansell² encontrándose diferencia sólo en sus rangos ya que en nuestro estudio es de 5-39 contra 8-42.

El porcentaje de actividad medido a través del instrumento de MEX-SLEDAI⁸ demostró actividad en el 31.4% de nuestros pacientes, encontrándose discordancia en 4 casos en los que su diagnóstico de actividad fue realizado solo por clínica.

Los pacientes ingresaron con anemia, linfopenia y trombocitopenia no se encontraron estadísticamente significativos como predictores de mortalidad con una $p > 0.05$.

El desarrollo de falla renal no fue tan frecuente, encontró un promedio de Cr sérica de 2.7 mg/dl, sin embargo un 25.7% de ellos requirió de apoyo sustitutivo con hemodiálisis.

No se encontró hipoxemia ($\text{PaO}_2=81\pm 36$), no obstante una vez ajustado a la FiO_2 requerida, se detectó un índice de daño pulmonar promedio de 162.5, una mediana de 145.5, con un mínimo de 44, esto en base a la clasificación de daño pulmonar agudo < 100 encontramos a este dato estadísticamente significativos con una $p = 0.02$.

El tiempo de estancia en nuestra unidad (DEUTI) fue menor que lo reportado en el estudio de Stephen Maxted Ansell² con un promedio de 6.6 (± 15.1) con una mediana de 3.0, mínimo de 1 y un máximo de 90 días, reportó en su estudio DEUTI de 13 con un rango de 7 a 72 días.

El número de pacientes que se sometió a ventilación mecánica (77.1%) fue mayor que el grupo de Stephen Maxted Ansell², (13.3%). Por otro lado a un 31% de ellos se les colocó catéter de flotación pulmonar.

Encontramos que los pacientes ingresaron a la unidad con una albúmina promedio de 1.87 (± 0.70) con un mínimo de 0.70 y un máximo de 3.40 Este dato puede ser atribuido a desnutrición o al efecto daño renal por síndrome nefrótico, solo que una vez tomado como indicador de mortalidad su capacidad no fue estadísticamente significativo.

La mortalidad fue mayor en nuestro grupo 54.3% contra 47% reportado en la literatura. La principal causa de muerte se atribuyó a choque

séptico con un 42%. Es importante señalar que en 6 de nuestros pacientes la causa de defunción se involucró al sistema respiratorio como causa de muerte **tabla 6**.

En el análisis univariado no encontramos a diferencia del grupo de Stephen Maxted Ansell², ninguna asociación con enfermedad renal, pero si con ventilación mecánica, APACHE II, catéter de flotación pulmonar y Kirby **tabla 7**.

Dentro del análisis multivariado los mejores predictores de mortalidad correspondieron a catéter de flotación pulmonar y Kirby. En nuestro análisis encontramos que si un paciente con LES en la UTI, por sus condiciones hemodinámicas requiere de la colocación de catéter de flotación pulmonar¹⁵, su mortalidad se incrementa a un 73.3%, por otro lado si dentro de su evolución el daño pulmonar es tan importante para como presentar un Índice de Kirby menor de 100 puntos, su mortalidad se incrementa a 58.9%, una vez juntos estos dos factores hacen que la mortalidad se mantenga en 96.4%, manteniendo un porcentaje de mortalidad sólo atribuida al LES en la UTI de 11.1% **tabla 9**.

Tomando en cuenta los datos anteriores es importante crear y establecer estrategias que estén dirigidas al manejo más agresivo y temprano de los pacientes con LES que ingresen a nuestra unidad y que dentro de su padecimiento actual presenten datos de compromiso

respiratorio y/o hemodinámico, con el fin de disminuir la tasa de mortalidad que por lo demostrado en nuestro estudio es muy alta.

9. CONCLUSIONES.

- 1.- Se encontró una mortalidad del 54.3%.
- 2.- Falla renal, APACHE II y MEX-SLEDAI, no fueron los mejores predictores de mortalidad.
- 3.- Los indicadores de mayor riesgo encontrados fueron: daño pulmonar agudo grave (Kirby <100), indicación de colocación de catéter de flotación pulmonar.

Cuadro 1.- Criterios revisados de la ARA para la clasificación de Lupus Eritematoso Sistémico.

Eritema Malar	Alteraciones Hematológicas
Eritema Discoide	Anemia Hemolítica
Fotosensibilidad	Leucopenia
Ulceras Orales	Linfopenia
Artritis	Trombocitopenia
Serositis	Alteraciones
Inmunológicas	
Alteraciones Renales	Células LE positiva
Alteraciones Neurológicas	Anti DNA
Crisis convulsivas	Anti-Sm
Psicosis	VDRL falso positivo
	ANA

Medical Clinics of North America 1997;81(1):113-128.

Tabla 1. Datos Demográficos

Variable	Categoría	n	Frecuencia %	Frecuencia Acumulada %
Sexo	Femenino	33	94.3	94.3 %
	Masculino	2	5.7	100 %
Apache II	< 15 puntos	12	34.3	34.3
	>15 < 25	16	45.7	80.0
	> 25 puntos	7	20	100 %
Lugar de Procedencia	INNSZ	32	91.4	91.4 %
	FINNSZ	3	8.6	100 %
Motivo de Ingreso	Actividad	15	42.9	42.9
	Infección	11	31.4	74.3
	Infección mas Actividad	1	2.9	77.2
	Otro	8	22.9	100 %
Motivo de Egreso	Vivo	16	45.7 %	45.7 %
	Muerto	19	54.3	100 %
Tratamiento previo del LES	Sin Tratamiento	7	20	21.9
	Esteroides	15	42.9	68.8
	Esteroides mas Inmunosupresore s	8	22.9	93.8
	Otros	2	5.7	100 %
Ventilación Mecánica	Si	27	77.1	77.1
	No	8	22.9	100 %
Swan – Ganz	Si	11	31.4	31.4
	No	24	22.9	100 %
Hemodiálisis	Si	9	25.7	25.7
	No	26	74.3	100 %
Cirugía	Si	7	20	20
	No	28	80	100

Tabla 2. Datos Demográficos

Variable	Promedio	DE ±	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad	30.60	13.28	29	14	71
Apache II	19.18	7.80	18	5	39
Días Estancia Intrahospitalaria	6.67	15.19	3.0	1	90
Tiempo de Evolución Lupus Eritematoso Sistémico en años	5.91	8.12	3.0	0	30
MEX-SLEDAI	4.65	4.0	4.0	0	15
Frecuencia Cardíaca	110.93	23.57	110	60	150
Tensión Arterial Media	88.34	28.22	20	15	50
Frecuencia Respiratoria	24.03	8.29	20	15	50
Temperatura	36.89	1.12	37	35	39

Tabla 3. Gérmenes aislados en los pacientes lúpicos infectados en la UTI

GERMEN	no.
BACTERIAS	
Estafilococo Aureus coagulasa negativo oxasensible	1
Klebsiella Pneumonie	3
Proteus Mirabilis	1
Streptococo Fecalis	1
E. Coli	1
Micobacterium Tuberculosis	1
Estenotrophomona Mantophilia	1
HONGOS	
Candida Albicans	2
Candida Tropicalis	1
Candida Sp	2

Tabla 4. Datos de Laboratorio I

Variable	Promedio	DE ±	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	9.91	2.95	10	4	19
Hematocrito	28.67	8.19	29	3	50
Plaquetas	106569.31	103140.26	102.000	32	441000
Leucocitos	10414.28	8943.09	6900	1000	42600
Neutrofilos	9288.13	8947.51	5241.50	48	4044
Linfocitos	1178.34	1600.74	660.0	32	7639
TP	14.88	9.61	12.80	8.7	63
TPT	36.98	23.24	30.00	22.60	120
Glucosa	153.20	88.55	127.00	53	430
Bun	50.77	29.42	44.00	9	129
Cr	2.73	2.38	1.70	0.50	9.50
Albúmina	1.87	0.70	1.80	0.70	3.40

TABLA 5. Datos de Laboratorio II

Variable	Promedio	DE ±	Mediana	Mínimo	Máximo
Na	138.19	6.14	138.50	124	150
K	4.36	1.20	4.30	0.88	8.13
Ca	7.50	1.15	7.45	4.50	11
Mg	2.35	0.85	2.20	1	5.10
P	5.30	2.44	4.65	1.10	11.60
PH	7.37	0.10	7.35	7.12	7.59
PaCO ₂	28.50	8.57	27.00	6	59
PaO ₂	81.03	36.32	74.00	42.40	235
HCO ₃	16.95	5.02	17.60	3.10	27.50
EB	-6.72	5.74	-7.25	-17.90	7.20
O ₂ Sat	91.49	8.88	94.70	57.00	99.80
Kirby	162.50	103.22	145.50	44	393

Tabla 6: Causas de Mortalidad de los 19 pacientes con LES

Causa de Muerte	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Choque séptico	8	42.1%
Choque cardiogénico	4	21.0%
Hemorragia pulmonar	4	21.0%
Choque hipovolémico	1	5.2%
Neumonía grave	1	5.2%
Obstrucción de la Vía Aérea	1	5.2%

Tabla 7. Análisis Univariado

Variable	Análisis Univariado P. exacta Fisher • Chi - Cuadrada	** $p < 0.05$
Trombocitopenia (< 100000)	0.62	NS
Linfopenia (<1200)	0.71 •	NS
Leucopenia	0.43 •	NS
Kirby ■	0.02 • **	S
Motivo Ingreso	0.42 •	NS
Motivo Ingreso: Actividad clínica	0.76	NS
Apache II ♦	0.005 • **	S
Motivo Ingreso	0.68	NS
Tratamiento Previo	0.75	NS
Tratamiento Previo: Esteroides	0.51	NS
Tratamiento Previo + Inmunosupresor	1.00 •	NS
Ventilación Mecánica	0.006 • **	S
Swan – Ganz	0.003 • **	S
Creatinina Sérica ▲	0.160 •	NS

■ Kirby < 100

♦ > 25 puntos

▲ >3 mg/dl

Tabla 8. Modelo de regresión logística

VARIABLE	BETA	ERROR ESTANDAR DE BETA	RAZON DE MOMIOS	IC 95%
SWAN-GANZ	3.09	1.07	21.99	2.67-180.88
KIRBY <100	2.44	1.02	11.54	1.54-86.18
CONSTANTE	-2.08			

- 2 log likelihood ratio 47.8

Tabla 9. Modelo Multivariado

VARIABLE	SI	NO	%
SWAN – GANZ	*		73.3
ÍNDICE DE KIRBY < 100	*		58.9
SWAN- GANZ Y I. KIRBY < 100	*		96.4
SWAN- GANZ Y I. KIRBY < 100		*	11.1

$$\hat{Y} = \frac{1}{1 + e^{y = (-2.08 + 3.09 (\text{Swan} - \text{Ganz}) + 2.44 (\text{Índice de Kirby} < 100))}}$$

APACHE II DE INGRESO

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



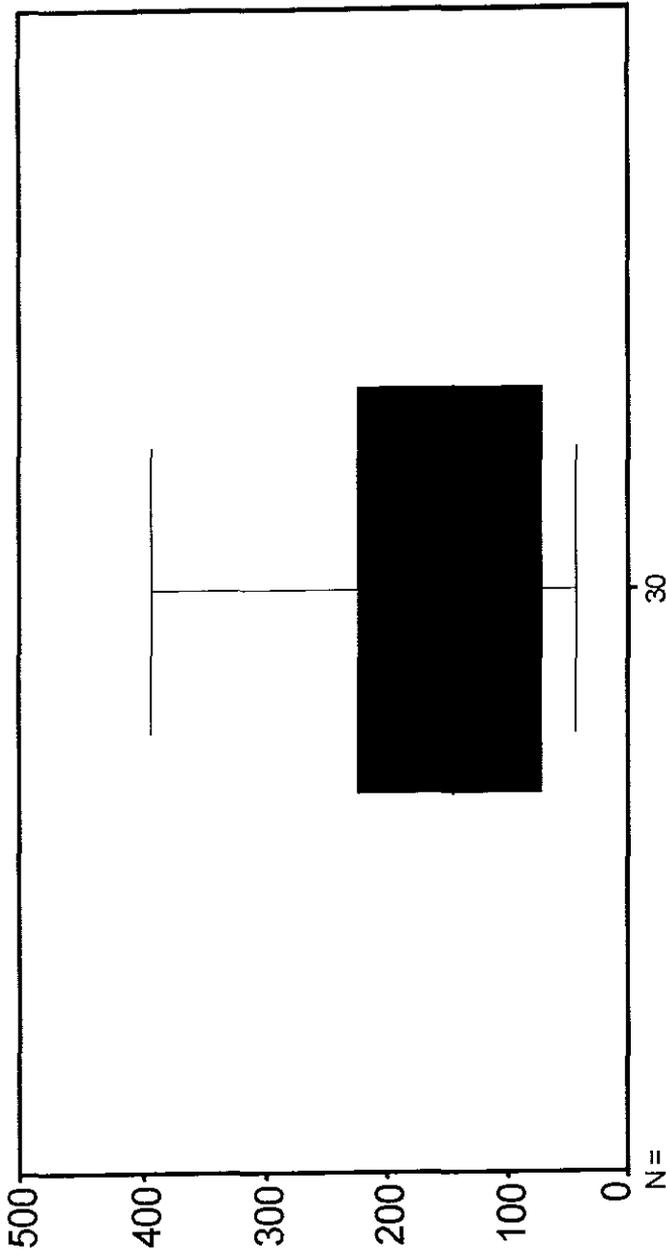
Gráfica 1: Distribución de nuestra población estudiada con la clasificación de gravedad de APACHE II, en la que se observa que la gran mayoría de nuestros pacientes se distribuyen entre los 10 y 25 puntos.

MEXSLEDAI DE INGRESO EN PACIENTES CON LES



Gráfica 2: Se considera actividad de la enfermedad con 7 o mas puntos, encontrando a 11 pacientes con estas características.

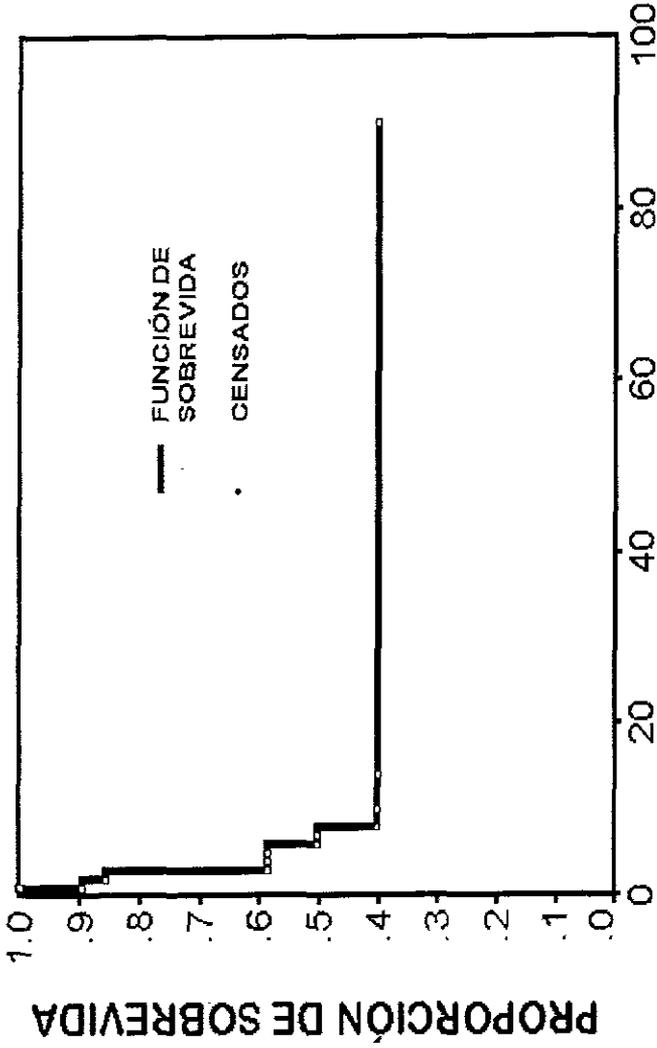
EFICIENCIA DEL INTERCAMBIO GASEOSO



ÍNDICE DE KIRBY

Gráfica 3: Boxplot, en la que se demuestra el índice de Kirby con un promedio de 162.5 ± 103.2 , con una mediana de 145.50, un mínimo de 44 y un máximo de 393.

CURVA DE SOBREVIVENCIA KAPLAN - MEIER



Gráfica 4 SEGUIMIENTO EN UTI EN DÍAS

11. ANEXO I

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE LES UTI-LES-UTI

Nombre:
Edad:
Sexo:
Motivo de Ingreso:
Tiempo de Evolución de LES:

Registro:
Fecha de Ingreso:
Días de Estancia:
Motivo de Egreso:
Diagnóstico Sec:

Datos clínicos de LES:

1 - Sistémicas:
2.- Muscuesquelíticas:
3.- Cutáneas:
4.- Hematológicas:
5.- Neurológicas:

6.- Cardiopulmonares:
7.- Renales:
8.- Gastrointestinales:
9.- Trombosis:
10.- Abortos:

Laboratorios diagnósticos de LES:

1.- Anti-DNA:
2.- Anti-SM:
3.- ANA:
4.- Complemento:
5.- VDRL:
6.- TPT:
7.- Anticardiolipinas:
8 - BHC:

9.- EGO:
10.- QS:
11.- VSG:
12.- Biopsia Renal:
13.- CLS LE:
14.-Factor reumatoide:
15.- Anti-Beta 2 Glico:
16.- Ac Antifosfolipido:

Motivo del ingreso: si() no()
Signos y síntomas de actividad y datos de laboratorio:

Se le dio apoyo del banco de sangre: si () no()
PG () Plaquetas () Plasma () Crios ()

Se le dio apoyo con hemodiálisis o hemofiltración V-V:
si () no()

Acidosis () Hipercalcemia () Uremia () Sobrecarga Hídrica ()

Intervención quirúrgica: si () no ()

Tipo:

Catéter de flotación pulmonar: si () no ()

GC () IC () VL () IVL () IRVS () IRVP () ITVD () ITVI ()

Utilización de aminas vasoactivas: si () no ()

Dopa () Dobuta () Adrenalina () Noradrenalina ()

Ventilación mecánica asistida: si () no ()

Motivo:

Tratamiento empleado en su domicilio:

Tratamiento reemplado en UTI:

Hidrocortisona:

Metilprednisolona:

Antibióticos:

Acompañantes:

Estudios de laboratorio:

Estudios de gabinete:

Rx de torax:

Rx de abdomen:

TAC:

RNM:

EKG:

ECO:

Cultivos durante su estancia en UTI:

Fecha de egresos de UTI y motivo:

Fecha de egreso del hospital y motivo:

Tratamiento empleado en su domicilio:

ANEXO II

Índice de actividad MEX-SLEDAI

1.- **Enfermedad neurológica. Valor 8 puntos.** Incluye cualquiera de las siguientes entidades: Psicosis, EVC en ausencia de arterioesclerosis, convulsiones de reciente inicio en ausencia de causas metabólicas, infecciosas o de medicamentos, síndrome orgánico cerebral, mononeuritis y mielitis.

2.- **Actividad renal. Valor 6 puntos.** Cilindro granuloso o leucocitarios, hematuria (más 5 eritrocitos por campo en ausencia de infección o litos), proteinuria de reciente aparición mayor de 0.5g/l, aumento en la creatinina sérica (>5mg/dl).

3.- **Vasculitis. Valor 4 puntos.** Ulceración, gangrena, infartos periungueales, biopsia o angiografía con datos de vasculitis.

4.- **Hemolisis. Valor 3 puntos.** Hemoglobina <12g/dl y cuenta de reticulocitos >3%.

5.- **Trombocitopenia. Valor 3 puntos.** Cuenta plaquetaria < 100000 miles/mm³ en ausencia de medicamentos.

6.- **Miositis. Valor 3 puntos.** Debilidad muscular proximal asociada a aumento en la cifras de CPK.

7.- **Artritis. Valor 2 puntos.**

8.- **Enfermedad muco-cutánea. Valor 2 puntos.** Exantema malar, úlceras orales o alopecia.

9.- **Serositis. Valor 2 puntos.** Incluye pleuritis, pericarditis, o peritonitis en ausencia de enfermedad intra-abdominal.

10.- **Fiebre. Valor 1 punto.** Mas de 38°C, en ausencia de infección.

11.- **Fatiga. Valor 1 punto.** Fatiga inexplicable.

12.- **Leucopenia. Valor 1 punto.** Cuenta leucocitaria < 4000 células/ mm³. no debida a drogas.

13.- **Linfopenia. Valor 1 punto.** Cuenta linfocitaria < 12000 células/ mm³. no debida a drogas.

12. BIBLIOGRAFIA

- 1- David S. Pisetsky, MD, PhD, Gary Gilkeson, MD, and E. William St Clair, MD. Systemic Lupus Erytematosus. Diagnosis and tratament. Medical Clinics of North America. 1997;81(1):113-128.
- 2- Stephen Maxted Ansell, MB, BCh, PhD, Sunil Bedhesi, MB, BCh, FCP. Study Of Critically ill patients with systemic lupus eritematosus. Crit Care Med 1996;24:981-984.
- 3- Jhon D. Reveille, Alfred Bartolucci, and Graciela S. Alarcón. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1990;33:37-48.
- 4- Stephanie Studenski, Nancy B. Allen, David S. Caldwell, John R. Rice and Richard P. Polisson. Survival in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1987;30:1326-1332.
- 5- Albert DA, Hadler NM, Ropesmio: Does corticoesteroid therapy effect the survival of patient with systemic lupus erythematosus?. Arthritis Rheum 1979;22:945-953.
- 6- Fries JF, Weyl S, Holmes HR: Estimating, prognosis in systemic lupus erithematosus. Am J Med 1974;57:561-565.
- 7- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The 1982 revised criterial for the classification of systemic lupus erithematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-1277.

- 8- Jaime Guzmán, Mario H. Cardiel, Alejandro Arce-Salinas, Jorge Sánchez-Guerrero and Donato Alarcón-Segovia. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J. Rheumatol* 1992;19:1551-1558.
- 9- Ellen M. Ginzler, Herbert S. Diamond, Max Weiner, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I- Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982;25:601-611.
- 10- Siegel M, Holley HI, Lee SI: Epidemiologic Studies on systemic lupus erythematosus: Comparative data for New York city and Jefferson county, Alabama. *Arthritis Rheum* 1970;13:802-811.
- 11- Kaslow Ra, Masi At: Age, sex and race effects on mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. *Arthritis Rheum* 1978;21:473-479.
- 12- Dubois EI, Wierchowicki M, Cox MB, Weiner Jm: Duration and death in systemic lupus erythematosus: An analysis of 249 cases. *JAMA* 1974;227:1399-1402.
- 13- Knaus Wa, Draper Ea, Wagner Dp, et al: APACHE II: Severity of disease classification system. *Crit care Med* 1985;13:812-829.
- 14.-Guidelines for Intensive Care Unit Admission, Discharge, and Triage Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Crit Care Med 1999;27:633-638.

- 15.-Michel F., Roizen MD. David L., Berger MD. et al: Practice Guidelines for pulmonary Artery Catheterization. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. *Anesthesiology* 1993;78:380-394.
- 16.-Feinstein A. *Multivariable analysis an introduction*. Yale University Press New Haven and London. USA 1991. 297-378.
- 17.-Contatto J. Feinstein. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern. Med* 1993;12:975-87.
- 18.-Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. Fourth Edition. Harvard University. Duxbury Press. USA. 1995;521-539.
- 19.-Organización Mundial de la Salud. Oficina sanitaria panamericana, oficina de la Organización Mundial de la Salud. *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud*. Décima revisión. Washington, DC. EUA. 1143-64.