

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN CUIDADO INTENSIVO, HOSPITAL
DE LA SAMARITANA 2007-2013**

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDADES
AUTOINMUNES EN CUIDADO INTENSIVO, HOSPITAL DE LA SAMARITANA 2007-2013**

INVESTIGADORES:

JORGE ARMANDO CARRIZOSA GONZÁLEZ

JOSÉ ALEXANDER SÁNCHEZ MUÑOZ

EDUARDO DE ZUBIRÍA

ALBERTO DE ZUBIRÍA

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION SANTA FE DE BOGOTA

BOGOTA

2016

“La Universidad del Rosario ni la Fundación Santafé de Bogotá, se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Contenido

Resumen	6
Abstract	7
Justificación	9
Marco teórico	10
Abordaje clínico del paciente con enfermedad reumatológica hospitalizado en la UCI.	10
Manifestaciones sistémicas de las enfermedades reumáticas que amenazan la vida.	11
Medidas de manejo en cuidado intensivo.	17
Pronóstico de los pacientes con enfermedades reumatológicas hospitalizados en la UCI.	20
Objetivos	22
Objetivo general.....	22
Objetivos específicos	22
Materiales y métodos	23
Tipo y diseño del estudio	23
Metodología de la investigación.....	23
Población a estudio	23
Lugar de estudio	23
Marco muestral.....	23
Muestra.....	23
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión.....	24
Conducción del estudio	25
Análisis estadístico.....	25
<i>Control de sesgos.</i>	25
Consideraciones éticas	27
Organigrama	28

Cronograma	29
Presupuesto.....	30
Resultados.....	32
Discusión	37
Conclusiones.....	40
Referencias	41

Índice de tablas.

Tabla 1. Espectro de manifestaciones de la vía aérea superior que conlleva a obstrucción de la aérea en enfermedades reumatológicas.....	12
Tabla 2. Indicaciones de plasmaféresis por categoría de acuerdo a la evidencia.....	18
Tabla 3. Características generales.....	32
Tabla 4. Compromiso multiorgánico por sistémias.	34
Tabla 5. Factores asociados a mortalidad en la Unidad de Cuidado Intensivo.	35

Resumen

Introducción y objetivos: Las enfermedades autoinmunes en cuidado intensivo están relacionadas con tasas de mortalidad elevadas. El propósito del presente estudio fue buscar factores asociados a mortalidad en estos pacientes.

Materiales y métodos: estudio observacional de casos incidentes, retrospectivo, en base a revisión de historias clínicas de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario de la Samaritana; se recolectó un total de 68 eventos con los que se evaluó la relación de las variables estudiadas con mortalidad.

Resultados: Las enfermedades autoinmunes se presentan más frecuentemente en mujeres (66%), el lupus eritematoso sistémico fue la afección reumatológica más común (36%), el promedio de edad fue de 46 años, la media de días en ventilación mecánica fue de 10 (desviación estándar 13 días), el valor del APACHE promedio fue de 19 puntos, el sistema orgánico más afectado fue el renal (58,5%) y la mortalidad global fue de 40%. Se encontró asociación estadísticamente significativa con cinco variables: presencia de shock al ingreso a UCI *OR*: 7,368 (IC95% 1,886-28,794); nivel de procalcitonina mayor a 10 *OR*: 5,231 (IC95% 1,724-15,869); complemento C3 consumido *OR*: 4,014 (IC95% 1,223-13,173); serositis en la radiografía de tórax *OR*: 3,771 (IC95% 1,238-11,492); recuento de plaquetas menor a 100.000 *OR*: 3,33 (IC95%: 1,037-10,714).

Conclusión: Existen factores que pueden estar asociados con mortalidad en pacientes con enfermedades autoinmunes en cuidado intensivo, su detección temprana y manejo oportuno podría mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: enfermedades autoinmunes, cuidado intensivo, mortalidad, estudios epidemiológicos, Colombia.

Abstract

Background: Autoimmune diseases have high mortality rates. The purpose of this study was research for risk factors related to mortality.

Methods: We conducted a single center, retrospective case-control study, based on medical records review from patients hospitalized in the critical care unit with diagnosis of an autoimmune disease at the *Hospital Universitario de la Samaritana*. We collect 68 patients and the primary end point was mortality.

Results: Autoimmune diseases were more frequently among women (66%), systemic lupus erythematosus was the most common disease (36%), clinical and laboratory criteria were met in 77% cases, average age was 46 years old, the mean for days in mechanical ventilation was 10 days (SD 13 days), mean for APACHE II score was 19 points, the organic system more frequently affected was renal system (58,5%), global mortality rate was 40%. Mortality risk significantly increased among patients with shock (*OR*: 7.368; 95% CI, 1.886 to 28.794); procalcitonin level over 10 ng/ml (*OR*: 5.231 95% CI, 1.724 to 15.869); C3 complement under normal (*OR*: 4.014 95% CI, 1.223 to 13.173); serositis on chest X ray (*OR*: 3.771 95% CI, 1.238 to 11.492); and platelet count below 100.000 (*OR*: 3.33 95% CI, 1.037 to 10.714).

Conclusions: There are factors that could be related to mortality in patients with autoimmune diseases who are critically ill. To identify as soon as possible those factors would be accompanied with a better prognosis.

Keywords: autoimmune diseases, critical care, mortality, epidemiological studies, Colombia.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes y reumatológicas configuran todo un reto para el intensivista, dado el habitual compromiso multiorgánico, las comorbilidades que se asocian al curso agudo de la enfermedad, las tasas de mortalidad elevadas (37,5%)¹ y al desconocimiento médico del comportamiento y abordaje clínico de estas patologías.

Conocer de forma más amplia las características con las que ingresan los pacientes con estas patologías a la unidad de cuidado intensivo, el manejo previo al ingreso a la unidad, la causa que lo llevo a presentarse en estado crítico, las comorbilidades, la frecuencia de asociación con infecciones y las características de las mismas, las estrategias de manejo usadas en la unidad, y la identificación de los sistemas orgánicos más frecuentemente comprometidos podrían orientar al intensivista a tomar conductas encaminadas a mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes.

Por lo tanto con este estudio se buscó determinar las principales enfermedades autoinmunes que ingresan a la Unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario de la Samaritana entre Enero de 2007 y Junio de 2013, describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes y los factores asociados a mortalidad.

Justificación

El estudio de los diferentes factores de riesgo que presentan los pacientes con enfermedades autoinmunes que ingresan a la UCI resulta de vital importancia debido a la alta mortalidad que representa aproximadamente el 70%² además debemos tener en cuenta que una proporción considerable de estos casos son diagnosticados de Novo durante la estancia en UCI, con un estimado de 20% en algunas series² lo que genera retraso en el inicio de un tratamiento específico de la enfermedad correspondiente, aumentando la estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes, además de lo anterior no se dispone de guías o protocolos de manejo consensuados por las sociedades de cuidado crítico y reumatología latinoamericanas, nacionales y mundiales.

Por esta razón se considera que son necesarios estudios en nuestra población con el fin de conocer las características locales de los pacientes que presentan este tipo de patologías, e identificar las causas más frecuentes de descompensación de la enfermedad subyacente que culmina en requerimiento de cuidado crítico, con el objetivo de generar una guía de manejo de enfermedades autoinmunes en cuidado intensivo. Adicionalmente, los resultados del presente estudio pueden generar hipótesis para implementar estudios prospectivos encaminados a validar escalas de predicción de mortalidad que puedan ser aplicados por los intensivistas que realizan la valoración inicial del paciente en sus primeras horas en la unidad de cuidados intensivos, lo que podría impactar positivamente en el pronóstico de estos pacientes, con disminución de estancia hospitalaria, mortalidad, y eventualmente costos.

Marco teórico

Las enfermedades reumatológicas no son las entidades más comunes en la Unidad de Cuidados Intensivos, representando menos del 3% de las admisiones a estas unidades. Por tal razón, muchas veces son desestimadas, y en consecuencia, son un reto para los médicos quienes generalmente desconocen el manejo al que deben ser sometidas en la UCI. Algunas de las causas de descompensación de estas enfermedades, que las llevan a requerir manejo en Cuidado Intensivo son las exacerbaciones de la enfermedad preexistente, el avance de la enfermedad con manifestaciones nuevas que amenazan la vida, las infecciones que son consecuencia de la inmunosupresión, las reacciones adversas de los medicamentos que son utilizados para tratar este tipo de enfermedades, los efectos colaterales de los citotóxicos (ej. Malignidad) y enfermedades agudas serias que aunque no se relacionan con la enfermedad reumática, son alteradas por la misma. Al no ser tan comunes, muchas veces los pacientes reciben el diagnóstico durante su hospitalización en la UCI, como lo evidenció el estudio de Bouachour et al¹, en donde de los 80 pacientes con trastornos reumatológicos en la unidad, 20% recibieron el diagnóstico de enfermedad reumática por primera vez mientras se encontraban hospitalizados.

Epidemiología de las enfermedades reumáticas en la UCI.

En la UCI, entre las enfermedades reumatológicas más comunes se encuentran la artritis reumatoidea (AR; considerada en varios estudios como la más frecuente^{2,4}), el lupus eritematoso sistémico (LES), la escleroderma, las vasculitis necrotizantes, las dermatomiositis-polimiositis y el síndrome de Sjögren^{2,3}. Otras enfermedades como la Poliarteritis Nodosa, la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoidea juvenil, el síndrome de Goodpature y las vasculitis por hipersensibilidad, también se presentan ocasionalmente⁴.

El motivo de consulta más frecuente que lleva a que los pacientes con enfermedades reumáticas sean hospitalizados en la UCI son las infecciones (neumonía, sepsis) que son más del 50% de las admisiones a la UCI por patología reumática, seguido de la descompensación cardíaca, sangrado gastrointestinal, enfermedad pulmonar intersticial, convulsiones, hemorragias cerebrales, pancreatitis, falla hepática, tromboembolismo pulmonar e infarto cerebral¹.

Abordaje clínico del paciente con enfermedad reumatológica hospitalizado en la UCI.

Los pacientes con enfermedades reumatológicas que se encuentran hospitalizados en la UCI, generalmente presentan fiebre y leucocitosis (lo cual concuerda con que la mayor causa de hospitalización en la UCI son las infecciones). Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar fiebre y leucopenia, que pueden estar relacionadas con el uso crónico de esteroides y la posible aparición de

infecciones oportunistas. El surgimiento de manifestaciones extrapulmonares (rash, manifestaciones cardíacas y artritis) sugiere que los infiltrados son la causa del empeoramiento del estado clínico. Por tal razón el abordaje inicial debe incluir un cultivo de esputo en búsqueda de patógenos oportunistas, y de acuerdo a los resultados, se debe definir la necesidad de imágenes tales como el TAC de alta resolución, o de procedimientos invasivos como la broncoscopia, el lavado broncoalveolar o en casos muy específicos: la biopsia de pulmón. Es muy importante determinar la causa de los infiltrados lo más pronto posible debido a que los pacientes con este tipo de enfermedades suelen avanzar hacia la falla multiorgánica rápidamente.

En cuanto a la química sanguínea, los paraclínicos⁵ que pueden ser de utilidad son la Proteína C Reactiva, Ferritina, Anticuerpos Antinucleares, moléculas de adhesión celular⁶, citoquinas y niveles de complemento. La proteína C reactiva^{7,8}, junto con los niveles de procalcitonina⁹, son útiles para diferenciar la exacerbación de la enfermedad de la infección¹⁰.

Cuando se confirma la presencia de una exacerbación del trastorno reumatológico, se debe iniciar inmunosupresión agresiva, empezando con corticoides intravenosos tales como la metilprednisolona. Algunos trastornos requieren la combinación de la inmunosupresión con agentes citotóxicos¹¹. Ante la falta de respuesta al tratamiento, se debe considerar la plasmaféresis como una opción¹².

Manifestaciones sistémicas de las enfermedades reumáticas que amenazan la vida.

Cuando las enfermedades reumáticas sufren una descompensación, el sistema respiratorio suele ser uno de los más frecuentemente comprometidos. Esto es debido a que es susceptible a experimentar infecciones que bien pueden ser adquiridas en la comunidad o, dependiendo de la enfermedad subyacente del paciente, también pueden ser oportunistas.

Las enfermedades reumáticas que involucran el parénquima pulmonar, se presentan con disnea asociada a hipoxia, como por ejemplo el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Reumatoidea (AR), Escleroderma y Síndrome de Goodpasture¹³. La hemoptisis, por su parte, es un síntoma que se asocia con la presencia de daño alveolar difuso¹⁴ (como en las vasculitis sistémicas y el síndrome de Goodpasture), que además puede conducir a la aparición de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) empeorando el pronóstico del paciente.

La obstrucción de la vía aérea genera el estridor inspiratorio, y suele presentarse en enfermedades como AR y Granulomatosis de Wegener¹⁵. Esta enfermedad se caracteriza por disfonía, tos, hemoptisis, disnea, estridor y sibilancias, posteriormente se observa una dificultad respiratoria progresiva, que puede inclusive llegar hasta la estenosis subglótica poniendo en peligro la vida del paciente^{16,17}. En la AR, la

artritis cricoaritenoidea tiene una prevalencia de 45-88%¹⁸. Geterud et al¹⁹ estudiaron la prevalencia de compromiso laríngeo y la ocurrencia de obstrucción extratorácica en la vía aérea. Se encontró que en 59% de los pacientes con AR existe compromiso laríngeo, y en 14% la obstrucción era de origen extratorácico. Del 59% con compromiso laríngeo, el 75% tienen síntomas respiratorios. Los pacientes con compromiso laríngeo no reconocido tienen riesgo durante y luego de la intubación de presentar estenosis subglótica por el edema y la inflamación²⁰. El manejo es generalmente quirúrgico, y se asocia a uso intensivo de glucocorticoides. La AR juvenil no se asocia a un compromiso laríngeo significativo²¹, sin embargo cuando se presenta requiere intubación inmediata. La importancia de reconocer inicialmente la afectación laríngea (tabla 1), es que el anestesiólogo puede anticipar una vía aérea difícil²². Por esta razón, la recomendación general es que los pacientes con AR sean intubados con fibrobroncoscopio. Además, se pueden planear los cuidados postoperatorios con anterioridad para evitar la aparición de estridor²².

<u>Enfermedad reumatológica</u>	<u>Enfermedad mucosa o condral</u>	<u>Artritis cricoaritenoidea</u>	<u>Parálisis neurológica o muscular de pliegues vocales</u>
AR	+	++++	+
AR juvenil	0	+	0
LES	+++	+	+
Escleroderma	+	0	0
Síndrome de Sjögren	+	0	0
Policondritis Relapsante	++++	0	0
Granulomatosis de Wegener	++++	0	+
Angioedema	++++	0	0

Tabla 1. Espectro de manifestaciones de la vía aérea superior que conlleva a obstrucción de la vía aérea en enfermedades reumatológicas. Modificado de Bandi V, Munnur U, Braman SS. *Airway problems in patients with rheumatologic disorders*. Crit Care Clin 2002; 18 (4): 749-65.

En LES, se presenta inflamación de mucosas que se manifiesta con úlceras orales, eritema laríngeo y edema. Para su manejo se utilizan los corticoides, generalmente con buena respuesta. Como consecuencia del uso crónico de esteroides se pueden presentar infecciones, en su mayoría oportunistas que aumentan el riesgo de estenosis de la vía aérea²². Adicionalmente, la aparición de angioedema puede ocurrir en pacientes con LES por deficiencia de complemento, asociada principalmente con el uso de esteroides e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)²³. El angioedema es un factor de riesgo para obstrucción de la vía aérea.

Los problemas de la vía aérea asociados a los trastornos reumatológicos, no solo afectan la evolución del paciente, sino que además pueden dificultar su manejo, ya que son pacientes considerados como de vía aérea difícil, pues muchas de estas patologías, al producir artropatías limitan considerablemente la extensión cervical y la apertura oral²². Por ejemplo en la AR, la artritis de la articulación temporomandibular puede reducir la apertura oral considerablemente. Esto sucede de igual manera en los pacientes con espondilitis anquilosante. Varios estudios indican que más de la mitad de los pacientes con AR de larga data tienen artritis de la ATM y aproximadamente un 66% de ellos cuenta con limitación en la movilidad de la articulación²⁴. Adicionalmente, los pacientes con AR sufren de inestabilidad atlanto-axial, que se presenta en ¼ de ellos²⁵, y que influye directamente en la dificultad para la extensión cervical. Los síntomas de inestabilidad incluyen cervicalgia, cefalea, debilidad muscular, incontinencia, vértigo, nistagmus y disforia. La complicación más peligrosa es la compresión del canal medular, por tal motivo, el intensivista debe sospechar esta alteración en los pacientes con AR que ingresan a la UCI y evitar la hiperextensión manteniendo la columna cervical en la línea media²². Se recomienda el uso de fibrobroncoscopio para la intubación de estos pacientes²⁴. Los pacientes con espondilitis anquilosante tienen un riesgo aumentado de fractura cervical por lo cual deben ser manejados con las mismas precauciones que para los pacientes de artritis reumatoidea.

Los pacientes con escleroderma también presentan alteraciones de la movilidad cervical y de la apertura oral. Estos pacientes presentan calcinosis facial que es un tipo de endurecimiento de la piel que detiene la apertura oral en cierto punto, lo que genera en consecuencia una vía aérea difícil. Además, esta limitación sumada a la aparición de xerostomía, alteran la función y la estructura oral²⁶ impidiendo la alineación adecuada de los ejes oral, laríngeo y faríngeo²⁷.

Cuando se presenta dolor torácico generalmente es pleurítico, y se asocia a la aparición de tromboembolismo pulmonar. Los pacientes con escleroderma sufren en su mayoría de reflujo gastroesofágico lo cual conlleva tanto a problemas pulmonares como laríngeos²². Por su parte, aquellos

que sufren de espondilitis anquilosante, presentan fibrosis de la caja torácica, con expansión limitada y patrón respiratorio restrictivo²⁸.

La granulomatosis de Wegener se caracteriza por inflamación granulomatosa y vasculitis necrotizante que afecta principalmente los pequeños vasos²⁹. La enfermedad suele comprometer el tracto respiratorio superior, los pulmones y los riñones. Incluye un amplio espectro que va desde el compromiso nasal y paranasal hasta la falla multiorgánica. En más de la mitad de los pacientes, la granulomatosis afecta el árbol traqueobronquial, puede presentarse como manifestación inicial de la enfermedad, o como complicación crónica. Los síntomas incluyen sibilancias, disnea, tos y hemoptisis. Para su estudio, se incluyen las pruebas de función pulmonar que generalmente muestran un patrón restrictivo por la estenosis subglótica; la broncoscopia que puede evidenciar inflamación de la mucosa, ulceraciones y hemorragias, formación de pseudomembranas, masas lumbales, estenosis subglótica y traqueobronquiomalacia. Su tratamiento puede ser farmacológico (glucocorticoides, agentes citotóxicos, antibióticos, inmunomoduladores) o no farmacológico (Desbridamiento de la vía aérea, dilatación de la vía aérea, inserción de stent, laringotraqueoplastia, resección/reanastomosis de segmentos estenóticos, traqueostomía).

La falla respiratoria, es la complicación más peligrosa, debido a que los pacientes con ciertas enfermedades reumáticas (AR, escleroderma), presentan fibrosis pulmonar intersticial crónica como consecuencia de la enfermedad subyacente, lo cual disminuye la reserva pulmonar. En una serie de 30 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en UCI, la falla respiratoria fue el diagnóstico más común. Además, el uso crónico de esteroides, como suele ocurrir en estos pacientes, contribuye a una reducción adicional en la reserva; por esta razón, cuando estos pacientes ingresan a UCI suelen requerir ventilación mecánica³⁰.

- *Sistema cardiovascular.*

Muchas enfermedades reumatológicas suelen asociarse con hipertensión, sin embargo, esta es una condición es raras veces requiere manejo de urgencias en estos pacientes. Dentro de las enfermedades, la escleroderma puede presentarse con hipertensión maligna (hipertensión abrupta, con retinopatía hipertensiva grado II o IV, aumento de actividad de la renina) asociada a anemia microangiopática y falla renal de rápida evolución, lo que se conoce como “crisis renal”³¹. En muchos casos, el deterioro renal suele ser irreversible. Los pacientes con LES, por su parte, pueden presentar falla ventricular aguda izquierda producto de una miocarditis, que a su vez predispone a la aparición de arritmias³². En las vasculitis, es muy común la aparición de arteritis coronaria; por ejemplo, en la enfermedad de Kawasaki,

es un hallazgo frecuente, que involucra la presencia de estenosis, trombosis y aneurismas. Su diagnóstico se realiza por la presencia de fiebre, congestión oral y faríngea, inyección conjuntivas bilateral, rash exantematoso, linfadenopatías cervicales y edema, y rash descamativo con induración en palmas y plantas. El tratamiento está basado en la utilización de Inmunoglobulina IV en infusión y aspirina³⁶.

Otras enfermedades como la poliarteritis nodosa y el LES, sugieren una predisposición para el Infarto Agudo de Miocardio. En un estudio de pacientes con LES entre los 35 y los 44 años, se encontró que las pacientes tienen un riesgo 50 veces mayor de sufrir de infarto comparadas con controles de la misma edad, y que este hallazgo se debe probablemente a la presencia de aterosclerosis prematura en arterias coronarias alteradas por la patología de base, el uso de esteroides y la menopausia prematura³³. Otras manifestaciones cardiovasculares en el LES incluyen pericarditis, insuficiencia mitral, y endocarditis de Libman-Sacks³⁶.

Enfermedades como la Espondilitis Anquilosante, el Síndrome de Reiter y la AR tienen una asociación con la aparición de aneurisma de la raíz aórtica e insuficiencia de la misma válvula. En la Arteritis de Takayasu, la aorta también es el principal sitio afectado, presentando signos de inflamación e infiltración linfocítica en la íntima y la media, que con el tiempo generará fibrosis y oclusión de la aorta y las porciones proximales que salen de ella siendo estas la arteria subclavia izquierda, las carótidas y las arterias renales. Clínicamente suele existir un soplo a la auscultación de los segmentos afectados, junto con la aparición de hipertensión³⁴. Con el paso del tiempo, estas alteraciones pueden producir falla ventricular izquierda, falla renal, insuficiencia aórtica, oclusión coronaria, insuficiencia cerebrovascular y retinopatía. El tratamiento suele incluir corticosteroides y realización de angioplastia.

- *Manifestaciones renales.*

1/3 de los pacientes con enfermedades reumáticas tiene una función renal alterada, y las causas más comunes incluyen artritis reumatoidea, nefritis lúpica y vasculitis necrotizante. Los mecanismos que influyen en el deterioro renal son la oclusión de la arteria renal, microangiopatía, glomerulonefritis aguda, glomerulonefritis creciente y en algunos casos, nefritis tubulointersticial³⁵.

- *Manifestaciones del sistema nervioso central.*

10-20% de los pacientes con enfermedades reumatológicas hospitalizados en la UCI, manifiestan síntomas neurológicos. La mayoría de los pacientes con LES (54%) evidencian convulsiones y psicosis en algún punto de la enfermedad³⁶. Sin embargo, estas manifestaciones conllevan a un muy mal pronóstico por lo que ante la confirmación de lupus en el Sistema Nervioso Central se debe iniciar terapia

inmunosupresora intensiva. En el síndrome antifosfolipídico, las convulsiones son frecuentes por la alta incidencia de trombosis de senos duros³⁷.

Otra manifestación neurológica común es el infarto cerebral que es resultado de la trombosis arterial y se presenta en el LES, la arteritis temporal, aortoarteritis, poliarteritis nodosa y otras vasculitis. En 7% de los pacientes con LES, el infarto es causado por hemorragias y no por trombosis, lo cual cambia todo el manejo.

Enfermedades como la polimiositis y la dermatomiositis involucran la función de los músculos respiratorios, así que ante una descompensación de estas patologías los pacientes pueden perder los reflejos de protección de la vía aérea y podrían requerir de intubación orotraqueal para disminuir el riesgo de broncoaspiración³⁸. Sin embargo, son pacientes que suelen presentar dificultades para el destete del ventilador. Además, la debilidad muscular también puede llevar a la falla respiratoria. Algunos pacientes, por su uso crónico de esteroides pueden desarrollar miopatías que también afectan a los músculos respiratorios produciendo las consecuencias mencionadas anteriormente.

- *Manifestaciones gastrointestinales.*

El sistema gastrointestinal se encuentra afectado en aproximadamente el 30% de los pacientes reumatológicos hospitalizados en UCI. La manifestación más común es la hemorragia³⁹. Los pacientes con AR y LES, debido al uso crónico de esteroides, presentan úlceras y gastritis lo cual puede manifestarse clínicamente con hematemesis⁴⁰. Las alteraciones del epitelio intestinal, como las que se evidencian en la púrpura de Henoch-Scholein, la esclerosis sistémica y la vasculitis necrotizante, producen sangrado que se manifiesta como hematoquecia. La trombocitopenia y las coagulopatías asociadas a este tipo de enfermedades pueden agravar el sangrado de úlceras existentes previamente o de úlceras que aparecen durante la enfermedad aguda. El diagnóstico clínico de la púrpura de Henoch-Schonlein, incluye dolor abdominal tipo cólico, púrpura no trombocitopénica palpable y proteinuria causada por Anticuerpos Anti IgA con complejos inmunes. Es una enfermedad que se presenta antes de los 20 años y luego de una infección respiratoria. Su tratamiento es sintomático e incluye el uso de AINES⁴¹.

De acuerdo al calibre del vaso sanguíneo, las manifestaciones pueden variar. En grandes vasos, puede aparecer isquemia mesentérica o, si es leve, angina abdominal. En los vasos medianos (granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa), la hemorragia puede ser producto de la ruptura de aneurismas o se puede presentar dolor abdominal severo con o sin isquemia⁴². En las enfermedades que afectan los pequeños vasos, las manifestaciones incluyen edema de la pared intestinal e ileo parálítico.

Varias enfermedades pueden presentar pancreatitis aguda, lo cual se explica por una combinación de vasculitis, autoinmunidad y toxicidad medicamentosa⁴³. En cuanto al hígado, se considera que la mayoría de los pacientes con enfermedades reumáticas sufren de alteraciones leves en las transaminasas, posiblemente como resultado del uso crónico de esteroides y metrotexate, como en el caso de la AR.

- *Manifestaciones hematológicas.*

La AR y el LES evidencian como hallazgo común la conocida anemia de la enfermedades crónicas⁴⁴, la cual se distingue de la anemia por deficiencia de hierro por la reducción de la Capacidad de Unión al Hierro o TIBC por su sigla en inglés (Total Iron Binding Capacity) y por los niveles elevados de ferritina⁴⁵. Otros tipos de anemia que se presentan en la enfermedades reumatológicas son la anemia hemolítica autoinmune propia del LES y la anemia hemolítica microangiopática de la crisis renal por escleroderma. En los pacientes con LES se puede observar trombocitopenia por destrucción autoinmune.

Dentro de las anormalidades de la coagulación se encuentran la Coagulación Intravascular Diseminada y el sangrado causado por anticuerpos dirigidos hacia los factores de coagulación, siendo el factor VIII el más afectado⁴⁶. La presencia de anticoagulante lúpico se asocia a trombosis; sin embargo, ante la presencia de hipoprotrombinemia, esta proteína causa hemorragias severas.

El cuadro hemático también puede mostrar leucopenia, posiblemente producto del uso prolongado de AINES y agentes inmunosupresores. En un estudio de 2170 pacientes Grove et al encontraron que los medicamentos asociados con la modificación de estas enfermedades (AINES e inmunosupresores) tuvieron que discontinuarse en el 5.6% de los pacientes debido a discrasias sanguíneas⁴⁷.

Medidas de manejo en cuidado intensivo.

Muchos pacientes no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales como los esteroides y los citotóxicos, y sufren muchos de sus efectos adversos. En los últimos años, se han investigado nuevos métodos de tratamiento que permitan manejar a estos pacientes. Entre ellos se encuentran la plasmaféresis, la inmunoglobulina intravenosa y los anticuerpos monoclonales.

- *Plasmaféresis*

La aféresis es una técnica por medio de la cual los componentes plasmáticos o celulares son separados de la sangre total, luego de lo cual tienen dos posibles destinos: en primer lugar pueden ser desechados, pero también pueden ser utilizados para tratar alguna condición patológica subyacente, ya sea de forma preventiva o curativa⁴⁸. Dentro de las aféresis, la más comúnmente utilizada es la plasmaféresis, y su principal beneficio es que remueve sustancias que son potencialmente patológicas como pueden ser los anticuerpos, complejos inmunes circulantes, citoquinas e inclusive toxinas. En la plasmaféresis se

intercambia el volumen plasmático total por una mezcla de solución salina normal y albúmina al 5%. Algunos pacientes requieren infusión de plasma en vez de infusión de albúmina, como por ejemplo los pacientes que tienen púrpura trombótica trombocitopénica o los pacientes que no toleran una deficiencia temporal de factores de coagulación⁴⁹. La incidencia de efectos adversos es relativamente baja, llegando al 4,75%, y la mayoría de estos eventos son reversibles (reacciones transfusionales, urticaria, náusea y vómito por citrato). Aunque inicialmente su uso fue prometedor, la evidencia no ha mostrado grandes beneficios en las entidades reumatológicas más comunes (AR^{50,51,52}, LES^{53,54}, escleroderma^{55,56}) por lo que actualmente su uso se restringe a las patologías nombradas en la tabla 2.

<u>Categoría I</u>	<u>Categoría II</u>	<u>Categoría III</u>	<u>Categoría IV</u>
Aceptable como terapia primaria o como adjunto a tratamientos	Aceptable como tratamiento adicional a terapia definitiva	Evidencia inconclusa de eficacia o relación riesgo/beneficio incierta	Falta de eficacia en ensayos clínicos controlados
Enfermedad de anticuerpos antiglomerulares contra la membrana basal	Crioglobulinemia	Esclerosis Sistémica Progresiva	
Púrpura trombótica trombocitopénica	Púrpura trombocitopénica idiopática	Vasculitis	
Poliradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica y aguda	Artritis reumatoidea	Fenómeno de Raynaud	
Polineuropatía desmielinizante con IgG/IgA		Polimiositis/Dermatomiositis	
Miastenia gravis			

Tabla 2. Indicaciones de plasmaféresis por categoría de acuerdo a la evidencia. Modificado de: McLeod BC. Introduction to the third special issue: clinical application of therapeutic apheresis. J Clin Apher 2000;15:1– 15.

Algunos estudios han demostrado beneficios en pacientes con AR que además presentan vasculitis severa, síndrome de hiperviscosidad y neuropatía periférica^{57,58}. Estos pacientes presentan ulceraciones que ante el uso combinado de plasmaféresis e inmunosupresión presentan una curación rápida. Si la neuropatía es de larga data, no hay un claro beneficio⁵⁹. El beneficio más marcado se ha observado en los pacientes con vasculitis aguda del sistema nervioso central, síndrome hemofagocítico y síndrome

antifosfolipídico. En el síndrome antifosfolipídico catastrófico, Asherson et al reportaron mejoría de aproximadamente 68% de los pacientes manejados con plasmaféresis⁵⁹.

- Inmunoadsorción

La inmunoadsorción es una técnica en la que se detectan sustancias que se cree que contribuyen a la fisiopatología de la enfermedad y se remueven utilizando ligandos específicos o semiespecíficos (conocidos como adsorbentes) que se unen a la IgG y a los complejos inmunes. El adsorbente más común suele ser Proteína A ligada covalentemente a una matriz de sílica. Esta proteína tiene una gran afinidad por complejos de IgG e IgM (como el factor reumatoide y los complejos inmunes circulantes), por lo que se ha utilizado exitosamente en pacientes con AR severa⁶⁰. Los estudios que han utilizado ligandos anti-DNA y complejos inmunes para pacientes con LES parecen ser prometedores pero hace falta mayor evidencia^{61,62}.

- Inmunoglobulina

Las globulinas se fabrican a partir de plasma humano y contienen moléculas de IgG altamente purificadas con una distribución de subclases normal. Se utiliza tanto como tratamiento para inmunodeficiencias como inmunomodulador en diversas patologías reumatológicas. Entre los mecanismos que se han encontrado relacionados con los efectos inmunomoduladores se encuentran el bloqueo de los receptores Fc en macrófagos, la inhibición del daño mediado por el complemento, la modulación de citoquinas y antagonistas de la producción de citoquinas, la neutralización de anticuerpos circulantes y el catabolismo acelerado de la IgG^{63,64,65}. Actualmente la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se utiliza para el manejo del síndrome de Kawasaki y la púrpura trombótica trombocitopénica. Se encuentra en estudio para su aplicación en enfermedades como síndrome de Guillain-Barré⁶⁶, miastenia gravis⁶⁷ y SLE^{68,69,70}, aún sin resultados concluyentes, aunque en principio parece que su uso es beneficioso. Ante el uso de IGIV, se debe realizar monitoreo frecuente de la función renal. Levi et al evidenciaron que aproximadamente 6.7% de los pacientes manejados con IGIV desarrollaron falla renal.

- Anticuerpos monoclonales (Ac-m) y otras terapias biológicas

Las nuevas terapias biológicas incluyen los anticuerpos monoclonales^{71,72}, los receptores solubles y las citoquinas sintéticas, y funcionan debido a su acción bloqueadora de la interacción ligando-receptor, a la activación de la vía del complemento que reclutan efectores celulares en contra de una célula determinada y a la entrega de señales transmembranas que controlan la división celular⁷³.

Los Ac-m son anticuerpos producidos por clones de una célula única. Se han utilizado principalmente para los pacientes con AR severa. Los más utilizados con los anticuerpos contra el Factor de Necrosis

Tumoral Alfa (TNF α) y la Interleuquina I (IL1). El infliximab es un Ac-m conformado por proteínas 75% humanas y 25% de ratones que inhibe el TNF α ⁷⁴. Los estudios han evidenciado en su uso en pacientes con AR severa mejora la calidad de vida de estos pacientes, y que los cambios se manifiestan en las primeras 48 horas de uso⁷⁹. Comparado con metrotexate, demuestra una mejor tolerancia y menores efectos adversos⁸⁰.

El Etanercept es una proteína soluble de fusión de dos receptores de TNF α fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana. Su mecanismo de acción es a través de la desactivación del TNF α , modulando sus acciones inflamatorias y reduciendo la actividad de la enfermedad⁷⁵. Al igual que el infliximab, cuando se compara etanercept y metrotexate se observa que los efectos adversos son menores, y la tolerancia es mejor en los pacientes con etanercept. Otros Ac-m que se están investigando actualmente incluyen Anti IL1, Anti IL6, IL4 recombinante, Anti IL10, Anti CD40L y LJP 394 (Anti-Anti dsDNA).

- Terapia con Células Madre

Desde la década de los 90 se ha investigado el trasplante de células madre en pacientes con enfermedades reumáticas como el LES⁷⁶. Los resultados han sido positivos en cuanto a remisión de la enfermedad y disminución de las dosis de corticoides^{77,78}. Se requieren más estudios.

Pronóstico de los pacientes con enfermedades reumatológicas hospitalizados en la UCI.

El pronóstico de las enfermedades reumatológicas en la UCI, depende básicamente de la severidad inicial de la patología al momento de la hospitalización. Los primeros estudios, realizados a principios de la década de los 90 buscaron relacionar la severidad de la enfermedad con el pronóstico al momento de la hospitalización. Godeau et al⁷⁹ incluyó 69 pacientes con LES, vasculitis necrotizante, AR y otras enfermedades reumáticas. Las principales razones de la admisión fueron infecciones y exacerbación aguda de la enfermedad. La tasa de mortalidad fue de aproximadamente 33%. El score APACHE fue considerado como un factor pronóstico estadísticamente significativo.

En un estudio retrospectivo realizado por Cruz et al⁸⁰ en 2003, se estudiaron las características y factores pronósticos en 29 pacientes con vasculitis necrotizante sistémica. Para ello se utilizaron diversos puntajes de severidad en la UCI (SAPS II y APACHE), el puntaje Birmingham de la actividad de la vasculitis (BVAS) y el puntaje de los cinco factores (FFS). Los pacientes con APACHE y SAPS II más altos se encontraron en los pacientes que murieron durante su hospitalización en UCI. Durante el periodo estudiado (31.4 \pm 29 meses) la tasa de mortalidad total fue de 39%. El principal motivo de hospitalización fue vasculitis activa. Se concluyó que aunque los scores de severidad de la enfermedad tuvieron una relación directa con la mortalidad, no sirven para predecir el pronóstico a largo plazo.

En 2005, Moreels et al⁸¹ estudiaron los factores pronósticos en los pacientes hospitalizados en la UCI y utilizaron el score APACHE II para evaluar su uso como predictor de mortalidad. A través de un estudio retrospectivo, incluyeron 71 pacientes admitidos en la UCI por una enfermedad aguda relacionada con patología reumática y 353 pacientes control. Las principales enfermedades reumáticas fueron AR y Vasculitis. La mortalidad, al igual que el estudio de Cruz et al fue de 39%. Los factores asociados con la mortalidad fueron un mal estado de salud previo a la hospitalización (valorado con la Clasificación de Berdit), el alto puntaje del APACHE II y haber sido admitido por infección.

En 2010, Cavallasca et al⁸² realizaron un estudio en el cual buscaban describir las causas, el curso clínico y el pronóstico de los pacientes con enfermedades reumáticas hospitalizados en la UCI. Se incluyeron 31 pacientes, entre los cuales la causa más común de admisión fue infecciones, seguida de exacerbación de la enfermedad. La enfermedad más comúnmente hospitalizada fue el LES. Los principales factores pronósticos fueron infecciones y elevado puntaje del APACHE, los cuales se relacionaron con mayor mortalidad.

Objetivos

Objetivo general:

- Determinar los factores asociados a mortalidad en los pacientes con enfermedades autoinmunes que ingresan a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario de la Samaritana.

Objetivos específicos.

- Describir las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con enfermedades autoinmunes que ingresaron a la unidad del Hospital Universitario de la Samaritana.
- Determinar la incidencia de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos con enfermedades autoinmunes que ingresaron a la Unidad de Cuidado del Hospital Universitario de la Samaritana.

Materiales y métodos

Tipo y diseño del estudio.

Estudio observacional retrospectivo basado en una cohorte histórica.

Metodología de la investigación.

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo de corte transversal, con el que se caracterizaron los pacientes con enfermedades autoinmunes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario de la Samaritana, y se realizó un análisis de casos y controles para determinar los factores asociados a mortalidad dada la baja frecuencia de la enfermedad en la población general.

Población a estudio.

Todos los pacientes que ingresaron de las Unidades de cuidado intensivo del Hospital Universitario de Samaritana con diagnósticos de enfermedad autoinmune entre los años 2007 y 2013.

Lugar de estudio.

Unidad de cuidado intensivo (UCI) del Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia.

Marco muestral.

Historias clínicas de todos los pacientes que ingresaron de las Unidades de cuidado intensivo del Hospital Universitario de Samaritana con diagnósticos de enfermedad autoinmune.

Muestra.

Para la obtención de la muestra del presente estudio se tomaron en consideración los resultados de Quintero et al⁹³ en donde se encontró que la mortalidad por todas las causas de enfermedades autoinmunes vario entre el 17 y el 55%.

Dado que se desconoce la prevalencia para todas las enfermedades autoinmunes en conjunto que llegan a unidades de cuidado intensivo se asumió un valor de 50%. Adicionalmente con la información disponible se estimó una precisión de 19% basado en los resultados de los estudios citados, principalmente la variabilidad en la mortalidad en UCI encontrada por Quintero et al (amplitud del intervalo: 55-17=38, precisión: 2/38=19), más la proporción de mortalidad en el estudio de Antón que fue cercano a este valor.

$$\begin{aligned} M &: (1,96)^2 \cdot (0,50 \cdot 0,50) / (0,19)^2 \\ &= 0,9604 / 0,0361 \\ &= 26,6 \end{aligned}$$

Se tomó entonces una muestra de 27 pacientes, y se realizó un ajuste a una proporción esperada de pérdidas de 20% para un total de 33 pacientes.

Criterios de inclusión.

✓ Ingreso a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario de la Samaritana entre los años 2007 y 2013.

✓ Presentar una enfermedad autoinmune al egreso de la unidad cualquiera que sea su desenlace; incluyendo las siguientes enfermedades, diagnosticadas según los criterios respectivos indicados (*ver anexo I*):

- Lupus eritematoso sistémico (ACR).
- Lupus inducido por medicamentos (ACR).
- Dermatomiositis (NEJM).
- Polimiositis (NEJM).
- Artritis reumatoide (ACR).
- Síndrome de Sjogren (ACR).
- Esclerosis sistémica (ACR).
- Enfermedad de Devic (Mayo Clinic).
- Síndrome de Goodpasture (ISN).
- Granulomatosis de Wegener (ACR).
- Poliangeitis Microscopica.
- Panarteritis nodosa (ACR).
- Síndrome crioglobulinemico.
- Espondilitis anquilosante (Criterios de New York).
- Síndrome de Evans.
- Síndrome antifosfolípido (NEJM).
- Síndrome de Churg-Strauss (ACR).
- Síndrome de Guilláin-Barre
- Miastenia Gravis.

Criterios de exclusión:

✓ Edad menor a 16 años.

Variables de estudio (Ver ANEXO 2).

Conducción del estudio

Recolección y captura.

Las fuentes de información fueron secundarias, pues se tomaron de la información consignada en las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso al estudio, información que se recolectó inicialmente en una base de datos en Excel 2010, categorizada de acuerdo a los lineamientos establecidos en el instrumento de recolección, y posteriormente exportada al paquete estadístico SPSS v. 20.0.1 para su análisis.

Análisis estadístico.

En principio se realizó un análisis descriptivo con el fin de caracterizar la población en estudio; para las variables nominales y categóricas se calcularon frecuencias y para las variables continuas de intervalo y de razón se determinaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar), posterior a esto se evaluó la asociación de las principales variables que podrían corresponder con factores relacionados con mortalidad en un análisis bivariado por medio de pruebas no paramétricas dado que se asume que la distribución no debe ser normal dado el tipo de pacientes en estudio, se aplicó prueba de Chi cuadrado para variables categóricas, y Kolmogorov-Smirnov para variables cuantitativas, luego, en un modelo de regresión logística binaria se determinó la magnitud de la asociación de las variables que mostraron una relación significativa en el análisis bivariado, previa categorización de las variables de acuerdo a puntos de corte que se consideraron clínicamente relevantes, con el que se determinó el peso de asociación de los conjuntos de variables mediante *odds ratio* (OR), junto con sus respectivos intervalos de confianza al 95% para establecer significancia estadística con valor de riesgo de error tipo α 0,05. Con estos resultados se generó el conjunto de variables que se podría proponer como escala de evaluación en pacientes con enfermedades autoinmunes en futuros estudios.

Control de sesgos.

Sesgo de muestreo: para la recolección de la muestra se tomó sistemáticamente la información de todas las variables para cada uno de los sujetos en estudio en estricto orden de aparición en la base de datos.

Sesgo de información: todos los datos de las variables fueron recolectadas por residentes de medicina crítica y cuidado intensivo con entrenamiento en la recolección, así como en los objetivos del estudio, sin embargo debe tenerse en cuenta que las fuentes son secundarias.

Sesgo de medición: las variables nominales, fueron categorizadas previamente al inicio de la recolección, con una definición previa conocida, la cual fue seguida durante la recolección.

Sesgo de análisis: previo al procesamiento de la información, se verifico dos veces la no existencia de datos duplicados, así como la correcta codificación de las variables con base en una plantilla inicial corroborada con la historia clínica de cada sujeto de estudio.

Sesgo de interpretación: se diseñó con anterioridad un plan de análisis estadístico, en el que se establecieron los procedimientos a seguir de acuerdo al objetivo general y específicos.

Instrumento de recolección (Ver ANEXO 3).

Consideraciones éticas

El presente estudio está basado en la revisión de fuentes secundarias, y no incluyo la recolección de muestras biológicas adicionales a las registradas en la historia clínica del paciente como parte de la atención regular del mismo.

De acuerdo a la normatividad internacional, particularmente la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS–, se establece un riesgo menor al mínimo; y se declara que se realizara con adherencia a los tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

El riesgo ético de esta propuesta de investigación según la resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud, artículo 11, literal A, se corresponde con una investigación sin riesgo, pues según la metodología descrita y el plan de desarrollo de la misma, que incluye un modelo de investigación documental retrospectivo en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

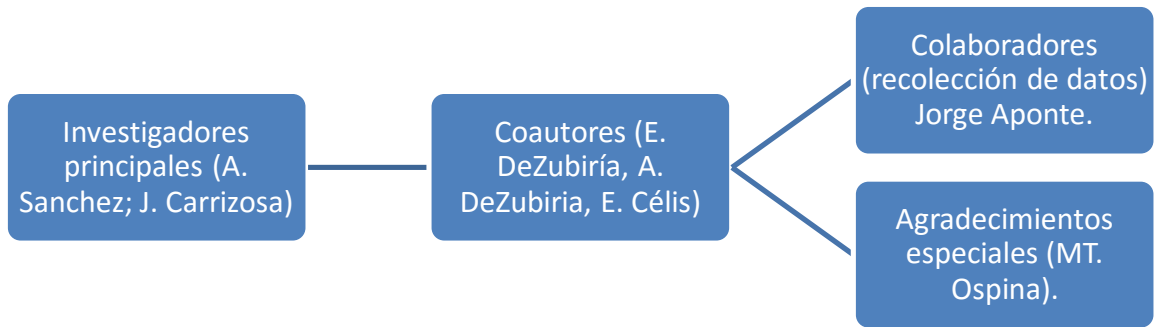
Se establece también la seguridad que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad según el artículo 15, literal H.

Esta propuesta de investigación fue evaluada por el comité de investigación del Hospital Universitario de la Samaritana (CIHUS), aprobado por la doctora María Teresa Ospina Cabrera, jefe de investigaciones de dicha institución.

Conflicto de intereses

Loa autores declaramos que no existió conflicto de intereses durante la realización del presente proyecto.

Organigrama



Cronograma

Actividad	Año 2012		Año 2013		Año 2014		Año 2015
	Sem. A	Sem. B	Sem. A	Sem. B	Sem. A	Sem. B	Sem. A
	Revisión de la literatura.						
Elaboración de protocolo.							
Elaboración de instrumento de recolección de datos.							
Presentación de protocolo a comité de ética para aprobación.							
Aplicación de prueba piloto de recolección.							
Revisión y selección de historias clínicas.							
Recolección de datos de la historias clínicas y elaboración de la base de datos.							
Análisis de datos y discusión de resultados.							
Escritura del documento final para enviar a publicación.							

Presupuesto

Gastos de salario.

Nombres y Apellidos	Categoría	Valor Hora	Número de horas	Total
Investigador 1	Residente	30.000	50	1.500.000
Investigador 2	Especialista Clínico	50.000	30	1.500.000
Investigador 3	Especialista Clínico	50.000	10	500.000
Investigador 4	Especialista Clínico	50.000	10	500.000
Investigador 5	Especialista Clínico	50.000	10	500.000
Investigador 6	Asesor metodológico	50.000	10	500.000

Total de gastos por concepto de salario: \$5.000.000

Equipamiento

Equipo	Precio	Cantidad	Total
Computadoras	2'000.000	2	4'000.000
Impresoras	350.000	1	350.000

Total de gastos por equipos en MLC: \$ 4'350.000.

Otros Gastos

Producto	Cantidad	Presentación	Precio	Total
Resmas de papel	4	unidad	11.000	44.000
Cartucho impresora	3	unidad	35.000	105.000
Fotocopias	2000	unidad	50	100.000
Boligrafos	30	unidad	1500	45.000

Total de gastos por material de oficina en MLC: \$ 294.000

Total de gastos del proyecto de investigación: **\$ 9'644.000.**

Resultados

Tabla 3. Características generales.

Variable		n=68	Proporción (%) o media y desviación estándar
Género	Mujer n(%)	45	(66,18)
	Hombre n(%)	23	(33,82)
	Total n(%)	68	(100)
Edad			
	Media (ds)	46,97 (18,7)	
	Percentil 25	29	
	Percentil 50	50	
	Percentil 75	64	
Enfermedad Autoinmune	LES n(%)	25	(36,76)
	SAF n(%)	4	(5,88)
	PA n(%)	12	(17,65)
	AR n(%)	7	(10,29)
	Otra EAI n(%)	16	(23,53)
	Vasculitis n(%)	4	(5,88)
	Total n(%)	68	(100)
Criterios que cumple	Clínicos n(%)	2	(2,94)
	Todos n(%)	49	(72,06)
	Laboratorios y clínicos n(%)	14	(20,59)
	Inmunológicos y clínicos n(%)	1	(1,47)
	Total n(%)	66	(97,05)
Procedencia	Rural n(%)	28	(41,18)
	Urbano n(%)	40	(58,82)
	Total n(%)	68	(100)
Tabaquismo	No n(%)	43	(63,24)
	Si n(%)	10	(14,71)
	No se sabe n(%)	15	(22,06)
	Total n(%)	68	(100)
Uso de corticoides previo al ingreso a UCI	Si n(%)	38	(55,88)
	No n(%)	30	(44,12)
	Total n(%)	68	(100)
Uso de citostático previo al ingreso a UCI	Si n(%)	12	(17,65)
	No n(%)	56	(82,35)
	Total n(%)	68	(100)
	Aumento n(%)	37	(54,41)

Cambio en la medicación	Disminución n(%)	3	(4,41)
	Ningún cambio n(%)	26	(38,3)
	Total n(%)	66	(100)
LES: Lupus eritematoso sistémico; SAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; PA: poliautoinmunidad; AR: artritis reumatoide; Otra EAI: otra enfermedad autoinmune.			

En la tabla número 1, se describen las características generales de la población estudiada en la que se encuentra que dos tercios de los pacientes eran de sexo femenino, la enfermedad autoinmune más frecuente en la unidad de cuidado intensivo fue el lupus eritematoso sistémico, mientras que la poliautoinmunidad se encontró con una frecuencia de 17% el cual incluye principalmente el grupo de sobreposición entre lupus y síndrome antifosfolípido, la artritis reumatoide se presentó con una frecuencia de 10%, por otro lado las vasculitis de presentaron en menos del 6% de los casos. Todos los criterios de diagnóstico, comprendiendo los clínicos, paraclínicos e inmunológicos se cumplieron en el 72% de los casos inclusive.

La mayoría de los pacientes provenían de zonas urbanas, no fumaban, y usaban corticoides crónicamente; menos del 20% usaba cistostáticos previo al ingreso a la unidad. La dosis de medicamentos de aumento en más del 50% de las personas posterior a su ingreso a UCI.

La evolución de la enfermedad fue en promedio de 32 años, sin embargo esto está condicionado por valores extremos, pues el 50% de los pacientes tenía menos de 3 años de evolución. El promedio de días de ventilación mecánica fue de 10 días con una desviación estándar de 13 días, mientras de la media de días en cuidado intensivo fue de 15 días.

El promedio de puntuación de APACHE II al ingreso a la unidad de cuidado intensivo fue de 19 con una desviación estándar de 6; la mayoría de los pacientes presentaron puntajes de 23 al menos.

Los resultados de los paraclínicos al ingreso a la unidad de cuidado intensivo, en la que se evidencia que la mayoría de los pacientes tuvo al menos 13.000 leucocitos, 1.635 linfocitos; el promedio de eosinófilos fue de 122, a lo menos el 50% de estos pacientes tuvo eosinopenia, hasta el 25% presento trombocitopenia. La mayoría de los pacientes tenía creatinina elevada, mientras que el promedio de procalcitonina y de proteína C reactiva fue de 38 y 121 respectivamente, lo cual indica valores elevados de indicadores de infección para el primero y de inflamación para el segundo.

Al evaluar el compromiso pulmonar medido en la radiografía de tórax se evidencia que los infiltrados alveolares y la consolidación fueron los hallazgos más frecuentes, seguido por compromiso de serosas en casi 30%, mientras que el compromiso intersticial se presentó en menos del 9% de los casos a lo sumo.

Los resultados del perfil de marcadores de autoinmunidad, en el que se evidencia inclusive que el 90% de los pacientes tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, mientras que solo el 26% presento ANCA positivo y los títulos de anti-DNA fueron positivos en el 40%. Al evaluar el complemento, se encontró que la disminución de los niveles de dicho marcador era menor en C3 que C4.

Tabla 4. Compromiso multiorgánico por sistemas.

Variable		Vivo	Muerto	Valor de p
Cardiovascular	No	33	17	
	Si	7	10	0,09
Gastrointestinal	No	31	17	
	Si	9	10	0,27
Neurológico	No	28	15	
	Si	12	12	0,30
Pulmonar	No	23	16	
	Si	17	11	0,54
Osteomuscular	No	32	23	
	Si	8	4	0,75
Nervioso periférico	No	33	22	
	Si	7	5	1,00
Renal	No	20	8	
	Si	20	19	0,13

En la tabla 2 se muestra el compromiso por sistemas, evidenciándose que el riñón fue el órgano más frecuentemente comprometido, con una frecuencia cercana al 60%, seguido del pulmón en 41% y el neurológico en 36%, mientras que los sistemas gastrointestinal, cardiovascular, osteomuscular y nervioso periférico se presentó en menos del 30% de los pacientes. La mitad de los pacientes presentaron shock al ingreso a la unidad de cuidado intensivo, siendo el distributivo el más frecuente entre los diferentes tipos de shock, y este a su vez incluye el compromiso circulatorio asociado a sepsis, y compromiso a nivel del sistema nervioso central, el shock hipovolémico por otro lado se presentó en menos del 15% de los pacientes y el menos frecuente fue el cardiogénico, el shock obstructivo no se evidencio en esta cohorte de pacientes.

El comportamiento de los pacientes con enfermedades autoinmunes en relación al diagnóstico de novo y el antecedente de ingreso a UCI que fueron cercanos al 14% de los casos; el reingreso a la unidad se observó en el 9%, y el 40% de los pacientes fallecieron durante su hospitalización en la unidad de cuidado intensivo.

Tabla 5. Factores asociados a mortalidad en la Unidad de Cuidado Intensivo.

Variable	OR	I.C. 95% para OR		Sig.
		Inferior	Superior	
Nivel de procalcitonina mayor a 10	5,231	1,724	15,869	0,003
Presencia de shock al ingreso a UCI	7,368	1,886	28,794	0,004
Complemento C3 consumiendo	4,014	1,223	13,173	0,022
Serositis en radiografía de tórax	3,771	1,238	11,492	0,020
Recuento de plaquetas menor a 100.000	3,333	1,037	10,714	0,043
APACHE II mayor a 20	0,361	0,121	1,081	0,069
Presencia de infección al ingreso a UCI	0,960	0,283	3,256	0,947
Presencia de actividad de la enfermedad autoinmune más infección	0,851	0,079	9,135	0,894
Presencia de actividad de la enfermedad autoinmune	1,804	0,270	12,045	0,095

En la tabla número 3 se resumen los resultados del análisis de regresión logística, en los cuales se encontró asociación entre el desenlace de mortalidad con cinco variables. La presencia de shock al ingreso a UCI es el factor que confiere mayor riesgo con un odds ratio de 7,4, seguido del nivel de procalcitonina mayor a 10 (OR 5,23), niveles de complemento C3 consumido (OR 4,01), serositis en la

radiografía de tórax (OR 3,77), y trombocitopenia (OR 3,33). Todas estas variables estuvieron asociadas de forma estadísticamente significativa y el peso de las variables en el modelo fue concordante con el valor jerárquico de los diferentes odds ratio. Las variables con error estándar elevado se excluyeron del modelo, así como las que no presentaron asociación significativa.

Discusión

Las enfermedades autoinmunes se presentan en menos del 3% de los ingresos a las unidades de cuidado intensivo, dentro de las cuales se ha descrito con mayor frecuencia a las vasculitis y cuadros de compromiso multisistémico por artritis reumatoide las causas de ingreso más frecuente a UCI.^{1, 81}

Se estudiaron las enfermedades autoinmunes de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario de la Samaritana, y se encontró a diferencia de las publicaciones mencionadas, la enfermedad autoinmune más frecuente fue el lupus eritematoso sistémico, seguido por los síndromes de sobreposición que incluyen principalmente la coexistencia entre lupus y síndrome antifosfolípido; respecto a las características demográficas, los hallazgos fueron similares a los encontrados por otros investigadores^{4, 31, 82, 83} pues la mayoría de los pacientes fueron de sexo femenino y edad promedio 47 años. Se analizó también la procedencia del paciente y se encontró mayor ingreso en población urbana.

El diagnóstico de novo en la unidad de cuidado intensivo fue del 13% lo que concuerda con lo que se ha descrito previamente en la literatura.¹ Respecto a la presentación clínica los sistemas más frecuentemente comprometidos se encontraron a nivel renal y pulmonar análogo a los resultados de Cavallasca y colaboradores,⁸² quienes indicaron la existencia de manifestaciones pulmonares de la enfermedad particularmente a nivel pulmonar, y la sinergia con infecciones del tracto respiratorio y de actividad de la enfermedad autoinmune.

El choque y sus diferentes etiologías también son frecuentes en estos pacientes,² sin embargo se encontró una incidencia mayor a lo descrito en la literatura,^{83, 84} al contrastar los hallazgos de Ranzani y colaboradores⁸⁵ quienes indican que el shock es la segunda causa de ingreso a la unidad de cuidado intensivo después de la falla respiratoria, con una distribución de 39 y 61% respectivamente, mientras que en la población estudiada el choque se presentó hasta en 60% de los pacientes inclusive.

Las infecciones también se presentaron con mayor frecuencia en el presente estudio, en nuestro país ya se había descrito que la frecuencia de infecciones era del 37,5%,⁸⁶ sin embargo se halló que las infecciones superaban este número en más de 1,5 veces (56%); adicionalmente otro contraste con este estudio fue la incidencia de exacerbación de la enfermedad o *flare*, que en este estudio fue del 27% mientras que en el de Camargo fue de 37,5% al igual que las infecciones, sin embargo se tomó la precaución en el procesamiento de datos de nuestro estudio la diferencia entre estas dos entidades y la presentación conjunta de estas, que fue de 18% que al compararlos con los datos de los estudios previos no difieren de forma significativa respecto a lo reportado en la literatura.⁷⁹

Al evaluar la severidad clínica medida mediante escalas de pronóstico, se determinó que el valor promedio del APACHE II fue de 19 puntos al ingreso lo cual es similar a lo descrito en otras investigaciones.^{80, 82}

En el estudio de Camargo et al⁸⁶ también se revisó la necesidad de soporte ventilatorio invasivo, el cual fue de 54,2%, mientras que la población aquí evaluada presentó un requerimiento de ventilación mecánica de 82%; adicionalmente también se midieron los días en los que estos pacientes estuvieron ventilados (10 días), y la necesidad de reintubación que fue del 4%.

Los corticoesteroides son medicamentos usados como inmunosupresores de forma frecuente en estos pacientes,^{3, 5, 30, 47, 87, 88, 89} y en esta muestra no fue la excepción, y las dosis usuales se aumentaron en todos los pacientes con exacerbación de la enfermedad autoinmune. También se encontró un uso frecuente de inmunoglobulina con el mismo objetivo terapéutico referido para los corticoesteroides, pues esta se aplicó al 42,65% de los pacientes, lo cual ya se ha descrito en varias publicaciones para el manejo de cuadros de exacerbación de la enfermedad, como alternativa a los pulsos de otros inmunosupresores y en complicaciones multisistémicas asociadas al trastorno autoinmune, particularmente a nivel del sistema nervioso central, hematológico y en paciente obstétrica.^{90, 91, 92}

El pronóstico de las enfermedades reumatológicas en la UCI, depende básicamente de la severidad inicial de la patología al momento de la hospitalización. Los primeros estudios, realizados a principios de la década de los 90 buscaron relacionar la severidad de la enfermedad con el pronóstico al momento de la hospitalización. Godeau et al⁷⁹ incluyó 69 pacientes con LES, vasculitis necrotizante, AR y otras enfermedades reumáticas. Las principales razones de la admisión fueron infecciones y exacerbación aguda de la enfermedad. La tasa de mortalidad fue de aproximadamente 33%; Cruz et al⁸⁰ en 2003 describió las características y factores pronósticos en 29 pacientes con vasculitis necrotizante sistémica, y la tasa de mortalidad total fue de 39%, posteriormente Moreels et al⁸¹ a través de un estudio retrospectivo, incluyeron 71 pacientes admitidos en la UCI por una enfermedad aguda relacionada con patología reumática y 353 pacientes control, al igual que el estudio de Cruz et al fue de 39%. Recientemente en 2013 en la revisión sistemática realizada por Quintero et al⁹³ indicaron que la mortalidad en la unidad de cuidado intensivo a causa de las enfermedades autoinmunes tiene un rango amplio entre el 17% y el 55% cuando se evalúan de forma global, e inclusive al analizar la mortalidad de forma aislada por lupus eritematoso sistémico dicho evento puede llegar a ser del 79%. En el presente estudio, la mortalidad encontrada fue del 40%, con lo que podría afirmarse que los desenlaces fatales se presentan con una frecuencia similar a la descrita en otros estudios.

Finalmente se realizó un análisis multivariado con la meta de dar respuesta al objetivo general de esta investigación y determinar si existen en esta población, factores que se relacionen con mortalidad durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario de la Samaritana. Se observó que existen diferencias notables respecto a la gran mayoría de publicaciones hasta la fecha, en las que se ha descrito asociación entre presencia de infección, actividad y coexistencia entre estas dos variables con mortalidad,^{1, 11, 12, 14, 59, 79, 82} al igual que puntajes de APACHE II elevados.^{79, 80, 81, 82}

En contraparte, en este estudio se encontró asociación con mortalidad al recuento plaquetario menor a 100.000, hipocomplementemia C3 y presencia de compromiso pulmonar dado por derrame pleural, procalcitonina con valores por encima de 10 y presencia de shock. Estos factores a la fecha no se han reportado en la literatura para el grupo de pacientes con enfermedad reumatológica que ingresaron a las unidades de cuidado intensivo con excepción de los estados de shock,^{85, 86} lo que genera nuevas hipótesis y posibilidades de investigación en este campo, particularmente en la búsqueda de forma prospectiva con intención de validación de escalas de predicción de mortalidad dirigidos a intervenciones más tempranas y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Conclusiones

Las enfermedades autoinmunes son un problema real en la unidad de cuidado intensivo, con una mortalidad del 40%, que afecta más frecuentemente a las mujeres, y los cuadros reumatológicos más frecuentes son el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome antifosfolípido, y los cuadros en poliautoinmunidad.

Es frecuente que estos pacientes ingresen a la unidad de cuidado intensivo por exacerbación de la enfermedad, falla respiratoria e infecciones, con impacto a nivel multisistémico, viéndose afectados principalmente los sistemas renal, pulmonar, gastrointestinal y neurológico, lo cual se cuantifica también por el score de APACHE II elevado al ingreso, el cual fue en promedio de 19 puntos. Todos estos factores condicionan estancias prolongadas en UCI, con promedio de 13 días, y requerimiento de ventilación mecánica invasiva por más de 10 días.

Se encontraron cinco factores de riesgo asociados a mortalidad: presencia de shock al ingreso a UCI, nivel de procalcitonina mayor a 10, recuento de plaquetas menor a 100.000, complemento C3 consumido y presencia de serositis en la radiografía de tórax. Con excepción de la presencia de shock al ingreso a UCI, los demás factores no se habían descrito con asociación estadísticamente significativa a mortalidad en este grupo de pacientes, por lo que este estudio puede ser un fuerte sustento para futuras investigaciones, y sus resultados ofrecen un valioso potencial clínico al momento de evaluar los pacientes con enfermedades autoinmunes en la unidad de cuidado intensivo.

Referencias

- 1 Bouachour G, Roy PM, Tirot P, et al. Prognosis of systemic diseases diagnosed in intensive care units. *Presse Med* 1996;25:837– 41.
- 2 Kollef MH, Enzenauer RJ. Predicting outcome from intensive care for patients with rheumatologic diseases. *J Rheumatol* 1992;19:1260– 62.
- 3 Godeau B, Mortier E, Roy PM, et al. Short and longterm outcomes from patients with systemic rheumatoid diseases admitted to intensive care units: a prognostic study of 181 patients. *J Rheumatol* 1997;24(7):1317–23.
- 4 Thong BY, Tai DY, Goh SK, et al. An audit of patients with rheumatic disease requiring medical intensive care. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:254–9.
- 5 Lane SK, Gravel JW. Clinical utility of common serum rheumatological tests. *Am Fam Physician* 2002;65:1073–80.
- 6 Egerer K, Feist E, Rohr U, et al. Increased serum soluble CD14, ICAM-1 and E-selectin correlate with disease activity and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:614 –21.
- 7 Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, et al. Usefulness of prolactin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus / systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997;40:1250– 6.
- 8 Ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, et al. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17:1642–8.
- 9 Shin KC, Lee YJ, Kang SW, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001;60:988–99.
- 10 Schwenger V, Sis J, Breitbart A, et al. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998;26:274– 6.
- 11 Scmitt WH, Gross WL. Vasculitis in the seriously ill patient: diagnostic approaches and therapeutic options in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 1998;64(Suppl):S39– 44.
- 12 Brewer EJ, Nickeson RW, Rossen RD, et al. Plasma exchange in selected patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1981;98:194–200.
- 13 Ball JA, Young KR. Pulmonary manifestations of Goodpasture’s syndrome: antiglomerular basement membrane disease and related disorders. *Clin Chest Med* 1998;19:777–91.

-
- 14 Dweik RA, Arroliga AC, Cash JM. Alveolar hemorrhage in patients with rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:395–410.
- 15 Langford CA, Van Waes C. Upper airway obstruction in the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:345– 63.
- 16 Daum TE, Specks U, Colby TV, et al. Tracheobronchial involvement in Wegener’s granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):522–6.
- 17 Gluth MB, Shinnars PA, Kasperbauer JL. Subglottic stenosis associated with Wegener’s granulomatosis. *Laryngoscope* 2003;113(8):1304–7.
- 18 Bandi V, Munnur U, Braman SS. *Airway* problems in patients with rheumatologic disorders. *Crit Care Clin* 2002; 18 (4): 749-65.
- 19 Geterud A, Bake B, Berthelsen B, et al. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. *Acta Otolaryngol* 1991;111:990– 8.
- 20 Wattenmaker I, Concepcion M, Hibberd P, et al. Upper-airway obstruction and perioperative management of the airway in patients managed with posterior operations on the cervical spine for rheumatoid arthritis [see comments]. *Journal of Bone and Joint Surgery* 1994;76:360– 5.
- 21 Jacobs JC, Hui RM. Cricoarytenoid arthritis and airway obstruction in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1977;59:292– 4.
- 22 Toomey TM, Snyder GC, Maenza RM. Acute epiglottitis due to systemic lupus erythematosus. *Laryngoscope* 1974;86:734–8.
- 23 Agah R, Bandi V, Guntupalli KK. Angioedema: the role of ACE inhibitors and factors associated with poor clinical outcome. *Intensive Care Med* 1997;23(7):793– 6.
- 24 Marbach JJ. Rheumatoid arthritis of the temporomandibular joints. *Ann Rheum Dis* 1967;26: 538–43.
- 25 Kauppi M, Hakala M. Prevalence of cervical spine subluxations and dislocations in a community based rheumatoid arthritis population. *Scand J Rheumatol* 1994;23(3):133– 6
- 26 Kanter GJ, Barash PG. Undiagnosed scleroderma in a patient with a difficult airway. *Yale J Biol Med* 1998;71:31–3.
- 27 Thompson J, Conklin K. Anesthetic management of a pregnant patient with scleroderma. *Anesthesiology* 1983;59:69.
- 28 Roberts KW, Solgonick RM. A modification of retrograde wire-guided, fiberoptic-assisted endotracheal intubation in a patient with ankylosing spondylitis. *Anesth Analg* 1996;82:1290– 1.

-
- 29 Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, et al. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:755.
- 30 Pourrat O, Bureau JM, Hira M, et al. Outcome of patients with systemic rheumatic disease admitted to intensive care units: a retrospective study of 39 cases. *Rev Med Interne* 2000;21:147– 51.
- 31 Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25 year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:335– 52.
- 32 Longo MJ, Remetz MS. Cardiovascular manifestations of systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998;19:793– 808.
- 33 Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408– 15.
- 34 Sheikhzadeh A, Tettenborn I, Noohi F, et al. Occulsive thromboangiopathy (Takayasu disease): clinical and angiographic features and a brief review of literature. *Angiology* 2002;53:29 – 40.
- 35 Lieberthal W, Levinsky NG. Acute clinical renal failure. In: Seldin DW, Giebisch G, editors. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 2nd edition. New York (NY): Raven Press; 1992. p. 3181– 225.
- 36 Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory features. In: Klippel JH, editor. *Primer on the rheumatic diseases*. 11th edition. Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 1997. p. 251– 57.
- 37 Hinchey JA, Sila CA. Cerebrovascular complications of rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:293– 316.
- 38 Teener JW, Raps EC. Evaluation and treatment of respiratory failure in neuromuscular disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:277– 92.
- 39 Guillevin L, Lhote F, Gallas V, et al. Gastrointestinal tract involvement in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146:260–7
- 40 Takeuchi K, Kuroda Y. Rheumatoid vasculitis with multiple intestinal ulcerations: report of a case. *Ryumachi* 2000;40:639– 43.
- 41 Kaufmann RH, Hermann WA, Meyer CJ, et al. Circulating IgA-immune complexes in Henoch-Schoenlein purpura. A longitudinal study of their relationship to disease activity and vascular deposition of IgA. *Am H Med* 1980;69:859– 66.

-
- 42 Storesund B, Gran JT, Koldingnes W. Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis: report of two cases and review of literature. *Br J Rheumatol* 1998;37:387– 90.
- 43 Marum S, Veiga MZ, Silva F, et al. Lupus pancreatitis. *Acta Med Port* 1998;11:779– 82.
- 44 Voulgarelis M, Kokori SI, Ionnidis JP, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000;59:217– 22.
- 45 Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993;7:199– 207
- 46 Fessler BJ. Thrombotic syndromes and autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:461–79.
- 47 Grove ML, Hassell AB, Hay EM, et al. Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice. *QJM* 2001;94:309–91.
- 48 Valbunese M, Bruni R, De Luigi MC. Therapeutic hemapheresis as of 2000. *Vox Sang* 2000; 78(Suppl 2):51– 6.
- 49 McLeod B. Introduction to the third special issue: clinical application of therapeutic apheresis. *J Clin Apheresis* 2000;15:1– 5.
- 50 Dwosh IL, Giles AR, Ford PM, et al. Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis. A controlled, double-blind, crossover trial. *N Engl J Med* 1983;308:1124–9.
- 51 Rothwell RS, Davis P, Gordon PA, et al. A controlled study of plasma exchange in the treatment of severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:785– 90.
- 52 Verdickt W, Dequeker J, Ceuppens JL, et al. Effects of lymphoplasmapheresis on clinical indices and T cell subsets in rheumatoid arthritis. A double blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1983;26:1419– 26.
- 53 Champion EW. Desperate diseases and plasmapheresis. *N Engl J Med* 1992;326:1425– 7
- 54 Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al for the Lupus Nephritis Collaborative Study Group. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe nephritis. *N Engl J Med* 1992;326:1373– 9
- 55 Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy: results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992;128:337– 46.
- 56 McCune MA, Winkelmann RK, Osmundson PJ, et al. Plasma exchange: a controlled study of the effects in patents with Raynaud's phenomenon and scleroderma. *J Clin Apheresis* 1983;1: 206– 14.
- 57 Scott DGI, Bacon PA, Bothamley JE, et al. Plasma exchange in rheumatoid vasculitis. *J Rheumatol* 1981;8:433– 9.

-
- 58 Winkelstein A, Starz TW, Agarwal A. Efficacy of combined therapy with plasmapheresis and immunosuppressants in rheumatoid vasculitis. *J Rheumatol* 1984;11:162– 6.
- 59 Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. Clinical and laboratory feature of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195– 207.
- 60 Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, et al. The ProSORBA column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized double blind sham-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2153– 9.
- 61 Pfueller B, Wolbart K, Bruns A, et al. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoadsorption with C1q column: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2001;4: 1962–3.
- 62 Nakamura Y, Yoshida K, Itoh S, et al. Immunoadsorption plasmapheresis as a treatment for pregnancy complicated by systemic lupus erythematosus with positive antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:307–11.
- 63 Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, et al. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin in immune-mediated diseases. *Clin Exp Immunol* 1996;104(Suppl 1):3– 9.
- 64 Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Antiinflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory FC receptor. *Science* 2001;291:484– 6.
- 65 Yu Z, Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody mediated diseases. *N Engl J Med* 1999;340:227–8.
- 66 Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993– 2000.
- 67 Gajdos P, Shevret S, Clair B, et al for the Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Clinical trial of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789– 96.
- 68 Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1999;354(9178):569–70.
- 69 Hundt M, Manger K, Dorner T, et al. Treatment of acute exacerbation of systemic lupus erythematosus with high-dose intravenous immunoglobulin. *Rheumatology* 2000;39:1301–2.
- 70 Tomer Y, Shoenfeld Y. Successful treatment of psychosis secondary to SLE with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:391– 3.
- 71 Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907–16.

-
- 72 Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2000; 51:207–29.
- 73 Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000;355:735–40.
- 74 Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354: 1932– 9.
- 75 Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997; 337:141– 7.
- 76 Marmont AM. Immune ablation with stem-cell rescue: a possible cure for systemic lupus erythematosus? *Lupus* 1993;2:151 – 6.
- 77 Burt RK, Slavin S, Burns WH, et al. Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? *Blood* 2002;99:768–84.
- 78 Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM. Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* 2000;356(9231):701– 7.
- 79 Godeau B, Boudjadja A, Dhainaut JF, Schlemmer B, Chastang C, Brunet B, Le Gall JR. Outcome of patients with systemic rheumatic disease admitted to medical intensive care units. *Ann Rheum Dis.* 1992 May; 51(5): 627–631.
- 80 Cruz BA, Ramanoelina J, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Cohen Y, Hoang P, Guillevin L. Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42:1183-1188.
- 81 Moreels M. Prognosis of patients with systemic rheumatic diseases admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 31:591 (2005).
- 82 Cavallasca JA. Outcome of patients with systemic rheumatic diseases admitted to a medical intensive care unit. *J Clin Rheumatol* 16:400 (2010).
- 83 Alzeer AH, Al-Arfaj A, Basha SJ, Alballa S, Al-Wakeel J, Al-Arfaj H, et al. Outcome of patients with systemic lupus erythematosus in intensive care unit. *Lupus* 2004;13:537–42.

-
- 84 Namendys-Silva SA, Baltazar-Torres JA, Rivero-Sigarroa E, Fonseca-Lazcano JA, Montiel-López L, Domínguez-Cherit G. Prognostic factors in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Lupus* 2009;18: 1252–8.
- 85 Ranzani, O.T.; Battaini, L.C.; Moraes, C.E., et al. Outcomes and organ dysfunctions of critically ill patients with systemic lupus erythematosus and other systemic rheumatic diseases. *Braz J Med Biol Res.* 2011 Nov;44(11):1184-93.
- 86 Camargo, J.F.; Tobon, G.J.; Fonseca, N.; Diaz, J.L.; Uribe, M.; Molina, F.; Anaya, J.M. Autoimmune rheumatic diseases in the intensive care unit: experience from a tertiary referral hospital and review of the literature. *Lupus.* 2005;14(4):315-20.
- 87 Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M,. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology* 2012.
- 88 Chatham, WW.; Kimberly, RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus* (2001) 10, 140-147.
- 89 Buttergeit, F.; Straub, RH.; Wehling, M.; Burmester, G. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases. *Arthritis & rheumatism* 2004: 50 (11): 3408-3417.
- 90 Zandman-Goddard G, Blank M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: from the bench to the bedside. *Lupus* 2009;18:884–8.
- 91 Zandman-Goddard G. Intravenous immunoglobulin and autoimmunity. *Isr Med Assoc J* 2010;12:45–6.
- 92 UK Department of Health. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use, Second Edition Update. Available online at:
http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_085235; 2008.
- 93 Quintero OL, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Anaya JM. Autoimmune diseases in the intensive care unit. An update. *Autoimmun Rev.* 2013 Jan;12(3):380-95.

Anexos

Anexo 1: Criterios diagnósticos de las principales enfermedades autoinmunes.

Anexo 2: Libro de variables.

Anexo 3: Instrumento de recolección.

*Anexo 4: Abstract publicado en *Frontiers in Immunology*.*

[http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2015.05.00203/event_abstract?sname=IMMUNOCOL_OMBIA2015 - 11th Congress of the Latin American Association of Immunology - 10o Congreso d](http://www.frontiersin.org/10.3389/conf.fimmu.2015.05.00203/event_abstract?sname=IMMUNOCOL_OMBIA2015_-_11th_Congress_of_the_Latin_American_Association_of_Immunology_-_10o_Congreso_d)

Anexo 5: Poster. Presentado en el 11th Congress of the Latin American Association of Immunology.

Anexo 6: Carta de invitación a publicación del manuscrito.

Anexo 7: Carta de aceptación de la segunda fase del proyecto en International Congress of Immunology 2016 (Agosto 21-26 de 2016 en Melbourne, Australia). Tipo de presentación: Poster.

Anexo 8: Carta de aprobación del protocolo por el comité de investigación del Hospital Universitario de la Samaritana.