Lupus eritematoso sistémico en la unidad de cuidados intensivos de Urgencias del HospitalClínico Quirúrgico de Holguín.

Systemic lupus erythematosus in the emergency intensive care unit of the Clinical Surgical Hospital of Holguin

Autores:  
Dr. Alexis Rodolfo Pupo Micó1\* <https://orcid.org/0000-0002-7230-1334>  
Dra. Dayana Naranjo Landares2<https://orcid.org/0000-0001-9495-1082>  
Dra. Mayelin Ramírez Carralero1<https://orcid.org/0000-0001-7291-9583>  
Dr. Gregorio Hernández Castellano <https://orcid.org/0000-0002-5098-1703>

1Hospital Clínico-Quirúrgico ¨Lucía Iñiguez Landín” .   
2Policlinico Universitario “ Alex Urquiola” .

\*Autor para correspondencia: alexispupomico@gmail.com

RESUMEN

Objetivos: Describir las características clínicas y factores pronósticos del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en la Unidad de Cuidados Intensivos de Emergencia (UCIE) del Hospital Clínico-Quirúrgico de Holguín (HCQ).

Material y métodos: Colección retrospectiva de hallazgos clínicos y de laboratorio de historias clínicas de pacientes con LES en la UCIE del HCQ en el periodo 2016-2021. Se hizo estudio estadístico descriptivo y análisis univariado para variables continuas y discretas. Se calculó el score APACHE II y se evaluó su significado pronóstico.

Resultados: Hubo 23 pacientes con LES durante el periodo trabajado. La frecuencia de LES en la UCIE del HCQ es de 1,5%, es la patología reumática más frecuente en UCIE. La mortalidad fue de 57,69%. El motivo de admisión más frecuente fue insuficiencia respiratoria (52,4%), mayormente debido a causa infecciosa. Las variables que se asociaron significativamente a mortalidad fueron: velocidad de sedimentación globular (VSG) alta, anemia severa, hipoalbuminemia severa, la relación presión arterial de oxígeno entre la fracción inspirada de oxígeno (PaFi) < 200 al ingreso. El score APACHE II en el grupo de fallecidos fue significativamente más alto (19,9) (p < 0,01). La insuficiencia renal aguda que requirió hemodiálisis y la necesidad de ventilación mecánica se asociaron significativamente a mayor mortalidad.

Conclusiones: El LES en la UCIE del HQH tiene una alta mortalidad, mayor que la reportada en estudios previos. Los factores de mal pronóstico fueron VSG alta, anemia severa, hipoalbuminemia severa, PaFi<200, score APACHE II alto, necesidad de hemodiálisis y de ventilación mecánica.

PALABRAS CLAVE: LES, cuidados intensivos.

INTRODUCCIÓN

Aunque no existen datos estadísticos precisos, la prevalencia de LES es alta a nivel mundial con tendencia al aumento(1).El pronóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) ha mejorado notablemente desde la introducción de inmunosupresores potentes con una sobrevida de hasta 90% en 5 años (2,3). Sin embargo hay pocos datos acerca de las características clínicas y el pronóstico del paciente con LES cuando ingresa a una unidad de cuidados intensivos (UCI)(4) .En la literatura internacional existen pocos estudios hechos mayormente de forma retrospectiva y con relativamente pocos pacientes en los cuales se muestra que la mortalidad del LES en una UCI es alrededor del 50%, siendo esta mayor que la mortalidad general en UCI (5-7).

El estudio de investigación se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos de Emergencia del Hospital Clínico Quirúrgico “Lucia Iñiguez Landín” de Holguín y su objetivo fue describir las características clínicas, los motivos de admisión, curso, terapia y mortalidad de LES, además de tratar de identificar factores de mal pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron todas las historias de los pacientes en la UCI que tuvieron como uno de sus diagnósticos de ingreso LES, en el periodo enero 2016 a diciembre 2021. Se tabularon los siguientes parámetros clínicos y de laboratorio: edad, sexo, el tiempo de enfermedad y los signos y síntomas al ingreso de la hospitalización, tiempo de diagnóstico de LES, criterios de severidad (enfermedad en sistema nervioso, enfermedad renal, antecedente de biopsia renal y resultado), terapia inmunosupresoraprevia y complicaciones no infecciosas e infecciosas de la enfermedad. Además se colectaron las funciones vitales de ingreso a la UCIE, perfil hematológico (leucopenia o leucocitosis, linfopenia, hematocrito, conteo de plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina), velocidad de sedimentación globular(VSG), gases arteriales, creatinina, urea, albúmina, lectura de radiografía de tórax y procedimientos invasivos.

Los diagnósticos de entrada y salida de UCIE se recogieron de las notas de la historia clínica y del egreso de la historia. Se incluyeron todos los diagnósticos infecciosos y no infecciosos. Se incluyó el diagnóstico de neumonía si había alta sospecha por infiltrados radiográficos asociados a leucocitosis. Los diagnósticos de infección del tracto urinario y bacteriemia fueron incluidos si mostraban confirmación bacteriológica. El diagnóstico de hemorragia alveolar se incluyó si se mostraban infiltrados pulmonares más caída de hematocrito. También se incluyó el diagnóstico de hemorragia alveolar sin anatomía patológica si era descrito como de alta sospecha por los 2 primeros criterios. Para el diagnóstico de pericarditis infecciosa se incluyeron solo aquellos con anatomía patológica. Se anotó también el tiempo de permanencia en UCIE y la condición de fallecido o no, o si falleció luego en los servicios de Reumatología. Se calculó el score APACHE II (8) al ingreso a la UCI, y en los que tuvieron datos completos, el score del Índice de Actividad de Enfermedad del LES (SLEDAI) (9)

Se utilizó para el análisis estadístico la media en las variables continuas, la tabla frecuencia en las discretas (antecedentes, diagnósticos de ingreso y de egreso, la mortalidad, el uso o no de alguna terapia, etc.) y se comparó el grupo de fallecidos con el de sobrevivientes para identificar variables pronosticas. Se utilizó Chi2 o el test exacto de Fisher para el análisis de variables discretas y la t student para variables continuas .  
RESULTADOS  
En el estudio de las 1523 ingresos que se realizaron a la UCIE en el periodo 2016-2021 se encontraron 23 pacientes (1,5%) con diagnóstico de LES. A estops no se le pudo calcular el SLEDAI e por falta de datos. Los 23 pacientes con historia clínica completa (HC) cumplieron con los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología para LES (10).   
Las manifestaciones clínicas se muestran en la tabla N°1. De los 23 pacientes estudiados, 20 (86.9%) fueron mujeres, y la edad media fue de 29 años (rango de 20 a 45). En ellos la duración del LES antes del ingreso fue en promedio 45 meses (rango entre 1 y 90 meses). Entre los síntomas y signos más frecuentes a la llegada al servicio de UCIE estuvieron: fiebre (65,2%), disnea (47,8%) y edemas (39,13%).   
Tabla N°1 Características Clínicas y Síntomas y signos

|  |
| --- |
| Características clínicas. Características Clínicas Valor |

Edad (promedio) 29  
Sexo Femenino 20  
Duración del LES (meses) 45  
Compromiso Renal 11

|  |  |
| --- | --- |
| Síntomas y signos a la admisión general No | |
| Fiebre  Disnea  Edema  Alteración de Sensorio  Artralgia  Convulsiones  Nauseas y Vómitos  Dolor Abdominal | 15(65.2%)  11(47.8%)  9(39.13%)  5(21.7%)  6(26.08%)  3(13.04%)  3(13.04%)  2(8.6%) |

Complicaciones en UCIE   
Como muestra la tabla 2 Catorce pacientes (60.86 %) presentaron patología infecciosa comprobada o de alta sospecha, 11 (47.82%) por neumonía y 1 (4.3%) por infección urinaria a E.coli y 1(4.3%) por sepsis por Seudomona. Se encontraron 3 pacientes con patologías pericárdicas y para el planteamiento diagnóstico de neumonía se tuvo en cuenta el criterio radiológico y el Leucograma.

Tabla 2. Patología no infecciosa, actividad de enfermedad

|  |
| --- |
| Causa No infecciosa Total No |

Hemorragia Pulmonar 6  
Emergencia Hipertensiva Convulsiones 4  
EVC Izquemica 3

Neumonitis 1  
Miocardiopatía Lúpica 1  
ECV Hemorragica 1

La hemorragia pulmonar se observó en 6 pacientes (26.08%). Estos pacientes presentaron infiltrados alveolares nuevos y caída del hematocrito en más de 3 puntos. De estos 6 pacientes, 3 recibieron 3 pulsos de metilprednisolona (MP) (1gr al día) falleciendo 3 pacientes. Los otros dos pacientes que no recibieron pulsos de MP fallecieron en menos de 24 horas del ingreso a UCIE. Neumonitis lúpica se planteó en un paciente, por la rápida respuesta a esteroides.   
 La miocarditis lúpica se diagnosticó en un paciente por la presencia de edema pulmonar con una fracción de eyección disminuida (por ecocardiografía) y arritmias que mejoraron con tratamiento inmunosupresor. Un pacientes cursaron con ACV hemorrágico probablemente hipertensivos y tres con ACV isquémico.

Motivo de ingreso a la UCIE   
Los motivos de Ingreso a la UCIE se presentan en la Grafica N°1. Los más frecuentes fueron insuficiencia respiratoria con 11 pacientes para un (52,4%), Insuficiencia Renal Aguda con 10 pacientes para un (47.6%) y Choque Septico (19.0%). Los otros motivos de ingreso se comportaron de manera más discreta siendo el abdomen agudo quirúrgico y la pancreatitis aguda las menos representativas.

Ilustración Historias clínicas

El Score Apache II promedio de los 21 pacientes fue de 16,71. La velocidad de sedimentación globular (VSG) fue determinada en 16 pacientes con una media de 59 mm/h. Pues en el resto de la muestra no se encontraban los resultados de ese estudio.

La frecuencia relativa de pacientes con leucocitos, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, radiografía con patrón alveolar difuso y PaFi 02 <200 así como las medias del hematocrito, creatinina, urea y albumina séricas, se aprecian con la tabla Nº 4.

Tabla 4. Variables de laboratorio y Score Apache II

Variable Clínica No  
Leucocitosis 15(65.2)  
Leucopenia 2(8.6)  
Linfositosis 12(52.1)  
Trombositopenia 4(17.39)  
Radiografía con patrón alveolar difuso 9(39.13)  
PaFi< 200 11 (47.82)

Media/ rango

Hematocrito (%) 26.14 (9-36)   
VSG (mm/h) 59 (6-100)   
Creatinina (mg/Dl) 3.83 (0.64-7.84)   
Urea (mg/Dl) 122.6 (19-290)   
Albumina (mg/Dl) 2.81 (0.8-3.5)

Score APACHE II 16.71 (7-26)

Curso y mortalidad en la UCI   
El tiempo de estadía en sala promedio en la UCIE fue de 6 días (rango <24 horas en 1 pacientes a 1 mes). La mortalidad de los 23 pacientes en total fue de 39,13%. Al revisar la historia clínica de algunos de estos pacientes se muetra que fallecieron en otras salas de atención al grave de la institución.

Factores pronósticos en LES en la UCI   
Las variables que se asociaron significativamente a mortalidad fueron la anemia severa (hematocrito de 27 vs 19, p< 0,01), hipoalbuminemia severa (2,0 vs 2.84 g/dL, p< 0,01), la eritrosedimentación promedio alta (63 vs 39 mm/ h, p< 0.01), PaFi02< 200 al ingreso (7 vs 2 pacientes, p<0,05) . El score APACHE II en el grupo de fallecidos fue significativamente más alto (19.9 vs 13.8, p <0.01). La insuficiencia renal aguda que requirió hemodiálisis (7 vs 3 pacientes, p< 0,05) y la necesidad de ventilación mecánica (8 vs 1 pacientes, p< 0,05) se asociaron también significativamente a mayor mortalidad.

DISCUSIÓN  
En el estudio realizado por Ansell(5) se muestra la evolución de 30 pacientes con LES en una UCI de un hospital de South Africa. Realizó un estudio de 11 años y y no existieron casi diferencias con nuestro estudio. En ambos estudios las mujeres fueron mayoría siendo 28 de 30años. Con una mediana de edad de 29 años, Aunque en su estudio la mayoría de los pacientes ingresaron por causa infecciosa, renales o cardiacas.

En este estudio ni la causa de ingreso ni ningún examen de laboratorio, incluyendo el score APACHE II se correspondían significativamente con la muerte. La única variable significativa de mal pronóstico en su estudio fue el compromiso renal previo. Además presentó una mediana de la tasa de supervivencia en la UCI de 22 días. (5)

En un estudio de Williams y cols(6) en cual se realizó con pacientes críticamente enfermos con LES o APS, o ambos, ingresados en un hospital universitario en Londres durante 15 años se analizaron 61 pacientes con LES y 76 con LES asociado a síndrome antifosfolípido o síndrome antifosfolípido (SAF) solo. Con objetivos muy similares al nuestro. Sin embargo se encontró que la mortalidad no fue tan alta como la previamente reportada alcanzando solo17 que representó el 28%, aunque 31 pacientes (51%) fallecieron en el último seguimiento. Se hizo un análisis multivariado y se encontró que la administración de ciclofosfamida previa, leucopenia, enfermedad renal, infección y SAF reduce la sobrevida significativamente. En esta investigación si se encontró que el Score APACHE II constituia un elemento de mal pronóstico aumentando la mortalidad con una mediana de 22 (rango 8-45) de forma significativa y que por lo tanto el curso de un paciente lúpico con similar Score APACHE II que otro no lúpico tenían un pronóstico similar. La confirmación microbiológica estuvo presente en el 78% de los diagnósticos de infección. (6)

El estudio de Fatemi(7) que tuvo como objetivo la evolución y determinantes de mortalidad realizado entre los años 2004-2015 coincidió con nuestro estudio, En este el promedio de edad fue 29 años igual al nuestro, Las puntuaciones de SLEDAI y APACHE II fueron 11,3 y 19,8 respectivamente, ambas muy cercana a las nuestras. La causa más frecuente de entrada fue la neumonía y la principal causa de muerte fue el shock séptico (25.5%). En este estudio el APACHE II alto, shock séptico y tiempo de ventilación mecánica fueron los principales predictores de muerte. (7)

Otro estudio se realizó en un hospital de Taiwan en un periodo retrospectivo de 8 años con 51 pacientes con LES. La mortalidad de este estudio fue tan alta como la del estudio de Ansell llegando a 47%. La causa más frecuente de ingreso fue por neumonía con síndrome de distrés respiratorio agudo, en el análisis multivariado se observó que la hemorragia intracraniana (18.68), la hemorragia gastrointestinal (6.97) y el choque séptico concurrente (77.06) eran predictores significativos de mortalidad. Mientras que las causas de ingreso en la UCI y la puntuación de la Evaluación II de Fisiología Aguda y Salud Crónica no se asociaron significativamente con la muerte.(8)

Lai y Chang en su estudio de correlación del índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI-2K) y el SLEDAI realizado en taiwan el 2019 concluyeron que no existía diferencias claras aunque reconocieron que son herramientas eficaces, en el caso de nuestro estudio no se pudo medir en todos los casos, por lo que tampoco fue representativo en la predicción. (9)

El estudio realizado por Más-Ubillús G. en un periodo de 4 años evalúa retrospectivamente 32 pacientes lúpicos en la UCI, en este estudio el 92.9% de los pacientes fueron mujeres. Encuentra una mortalidad de 46.4% principalmente por choque séptico de origen respiratorio. La principal causa de ingreso a UCI fue la insuficiencia respiratoria, igual que en nuestro trabajo. El score APACHE II correlacionó bien con la mortalidad al igual que el SLEDAI. En este estudio el puntaje SOFA fue mejor que los puntajes antes mencionados lo que motiva para futuras investigaciones a usarlo como variable predictiva. (8) (11)

Llama la atención que la mayoría de estudios se realizaron de manera retrospectiva limitando muncho algunas variables por falta de datos primarios.

Es importante señalar la baja incidencia de esta patología en nuestro estudio se relaciona con la baja incidencia de esta enfermedad en nuestra realidad con relación a otras latitudes, también el periodo de estudio ha sido menor que la mayoría de los estudios precedentes, la pandemia de Covid19 y además la UCIE solo cuenta con 4 camas. En el estudio de Taiwan, la frecuencia de LES en dicha UCI fue de 1,2%, siendo la nuestra algo mayor (1.49%). (8)

El LES en nuestra UCIE fue la enfermedad reumatológica más frecuente ( 63.5%). Como era de esperarse los pacientes fueron todos muy jóvenes, la mayoría entre 20 y 39 años. Llama la atención el tiempo promedio de diagnóstico de LES antes de ingresar a la UCI de 45 meses, comparado con el estudio británico es relativamente corto, de 6.4 años. No se encontró esta variable en los otros estudios. (6)

En lo que respecta al motivo de admisión el estudio coincidió con los realizados por Zami. En el cual lo realizó del 2002-2015 su estudio retrospectivo en el cual nuevamente predomino el sexo femenino con un 77%, Las infecciones de manera especial las respiratorias fueron las más comunes. El APACHE II y las bacteriemias fueron predictivas al mal pronóstico. (12)

Keyber en su estudio del año 2019 coincide con el nuestro de que las infecciones son de las principales causas de entradas a las UCI así mismo reconoce el APACHE II como herramienta diagnostica. (13)

Además Krasselt quien realizó estudios más amplios sobre pacientes con enfermedad del tejido conectivo en los cuales la causa infecciosa es la más frecuente (14), siendo la causa infecciosa la más frecuente en nuestra serie. Esta también es la causa más frecuente de compromiso pulmonar en LES (13). Es importante mencionar que no se tuvo ninguna confirmación microbiológica para el diagnóstico de neumonía siendo el diagnóstico hecho solo por alta sospecha. En Este estudio también el APACHE II fue de valor pronóstico. (14)

El ingreso en la UCIE por enfermedad pericárdica fue más común en nuestra serie (11%) que en los estudios precedentes (5% y 8%) (6,7,12), generalmente tiene un curso benigno por el poco compromiso sistémico, además de un score APACHE II bajo.

El diagnóstico de hemorragia pulmonar se planteó frecuentemente (26,08%) lo cual coincidió con los estudios anteriores de Zamir y Keiber quienes en sus estudios muestras las de origen respiratorios como las más comunes. En el estudio de Reibaldi La hemorragia pulmonar se plantea como una complicación respiratoria grave del LES con alta morbilidad y mortalidad; En cuyo estudio 8 pacientes la presentaron como primera manifestación. (12,13-15). En la revisión retrospectiva en 839 pacientes con LES hospitalizados del 2006 -2016, Wang mostró que se presentaron 24 episodios de Hemorragia pulmonar en 17 casos. (16)

Los factores de mal pronósticos identificados fueron la VSG, el hematocrito, PaFi< 200 y la albúmina, estos no habían sido descritos en las otras series. Es de notar que no existió en ningún paciente con hemorragia digestiva, la cual fue frecuente en las series anteriores y en los pacientes no reumatológicos (17). Así mismo el estudio realizado por Keyber G. identificó las causas infecciosas como las más relacionadas con la mortalidad sin grandes diferencias con nuestro estudio.(13)

Un score APACHE II entre 15 y 19, como la de nuestro estudio, presenta una mortalidad de 30%. Definitivamente nuestros pacientes lúpicos tienen un peor curso en UCIE que el paciente no lúpico. Coincidiendo con el estudio reciente Zamir G quien realizó su investigación en el Centro Médico de Sheba y cuyos pacientes presentaron 23.4 como promedio. (12)Probablemente si el score APACHE II promedios de nuestros pacientes hubieran sido tan altos como las otras series, la mortalidad hubiera sido aún mayor. Aunque la creatinina no fue un factor pronóstico importante, una vez en UCI los pacientes con insuficiencia renal aguda que necesitaron hemodiálisis tuvieron una mortalidad significativamente mayor. Lo mismo sucedió para el uso de ventilación mecánica invasiva.

En conclusión, la frecuencia de LES en nuestra UCI fue de 1,5%, es la patología reumatológica más frecuente en UCI y su mortalidad es mayor que la reportada en la literatura extranjera (57.69%). El tratamiento fue mayormente empírico basado en los diagnósticos clínicamente más probables. Las variables que se asociaron significativamente a mortalidad fueron VSG alto, anemia severa, PaFi02< 200, hipoalbuminemia severa, un score APACHE II mayor de 19,9, insuficiencia renal que requirió hemodiálisis y la necesidad de ventilación mecánica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS   
1. Ñamendys-Silva, S., Reyes-Ruiz, M., Rivero-Sigarroa, E., & Cherit, G. D. (2018). Pronóstico de pacientes con lupus eritematoso generalizado en una unidad de cuidados intensivos. Gaceta medica de Mexico, 154(4), 468–472. <https://doi.org/10.24875/GMM.18003614>  
2. Dumas, G., Géri, G., Montlahuc, C., Chemam, S., Dangers, L., Pichereau, C., Brechot, N., Duprey, M., Mayaux, J., Schenck, M., Boisramé-Helms, J., Thomas, G., Baboi, L., Mouthon, L., Amoura, Z., Papo, T., Mahr, A., Chevret, S., Chiche, J. D., & Azoulay, E. (2015). Outcomes in critically ill patients with systemic rheumatic disease: a multicenter study. Chest, 148(4), 927–935.   
<https://doi.org/10.1378/chest.14-3098>

3. Han, B.K., Bhatia, R., Traisak, P., Hunter, K.M., Milcarek, B., Schorr, C.A., Eid, H.A., Feinstein, D.J., Cronin, P.P., & Kolasinski, S.L. (2013). Presentaciones clínicas y resultados de pacientes con lupus eritematoso sistémico con infección ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Lupus,22(7),690-696. <https://doi.org/10.1177/0961203313490240>

4. Raj, R., Murin, S., Matthay, R.A., & Wiedemann, H. P. (2002). Systemic Lupus Erythematosus in the intensive care unit. Critical care clinics, 18(4), 781-803. <https://doi.org/10.1016/s0749-0704(02)00024-6>

5. Ansell, S.M., Bedhesi, S., Ruff, B., Mahomed, A. G., Richards, G., Mer, M., & Feldman, C. (1996) . Study of critically ill patient with systemic lupus erythematosus. Critical care medicine, 24(6), 981-984. <https://doi.org/10.1097/00003246-199606000-00018>

6. Williams, F.M., Chinn, S., Hughes, G.R., & Leach, R.M. (2002). Critical illness in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. Annals of the rheumatic diseases, 61(5),414-421. <https://doi.org/10.1136/ard.61.5.414>

7. Fatemi, A., shamsaee, S., Raeisi, A., Sayedbonakdar, Z., & Smiley, A. (2017). Prognostic factors of mortality in Iranian patients with systemic lupus erythematosus admiteed to intensive care unit. Clinical rheumatology, 36(11), 2471-2477. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3808-1>   
8. Hsu, C.L., Chen, K.Y., Yeh, P.S., Hsu, Y.L., Chang, H.T., Shau, W.Y., Yu, C.L., & Yang, P.C. (2005). Outcome and prognostic factors in critically ill patient with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. Critical care (London, England), 9(3), R177-R183. <https://doi.org/10.1186/cc3481>   
9. Lai, N.S., Lu, M.C., Chang, H.H., Lo, H. C.,Hsu, C. W., Huang, K. Y., Tung, C. H., Hsu, B. B., Wu, C. H., & Koo, M. (2021). A Comparison of the correlation of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) with health-Related Quality of life. Journal of clinical medicine 10(10), 2137. <https://doi.org/10.3390/jcm10102137>  
10. Rubio J, Krishfiel S, Kyttaris VC. Application of the 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology systemic lupus erythematosus classification criteria in clinical practice: a single center experience. Lupus,29(4), 421-425.https: //doi.org/10.1177/096120332090893.   
11. Más-Ubillús, G., & Ormea-Villavicencio, A., (2019). Mortalidad en los pacientes con lupus eritematoso sistémico que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos. Revista De la Sociedad peruana De Medicina Interna,22(4), 145-150. <https://doi.org/10.36393/spmi.v22i4.339>

12. Zamir, G., Haviv-Yadid, Y., Sharif, K., Bragazzi, N. L., Watad, A., Dagan, A., Amital, H., Shoenfeld, Y., &Shovman, O. (2018). Mortality of patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit – A retrospective single-center study. Best practice & research. Clinical rheumatology, 32(5), 701-709. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.01.013>   
13. KeyBer G. (2019). Epidemiologie und Outcome von Rheumapatienten auf der Intensivstation (Epidemiology and outcome of patients wih rheumatic diseases in the intensive care unit). Zeitschrift fur Rheumatologie, 78(10), 925-931. <https://doi.org/10.1007/s00393-019-00693>-2  
14. Krasselt, M., Baerwald, C., Petros, S., & Seifert, O. (2022) Sepsis Mortality Is high in Patients With Connective Tissue Diseases Admitted to the Intensive Care Unit (ICU). Journal of intensive care medicine, 37(3), 401-407. <https://doi.org/10.1177/0885066621996257>  
15.Reibaldi, A. A., Sager, L., Calvo, R., Ortiz, A., Roverano, S., Paira, S., &Férnandez de Carrera, E. (2022). Diffuse alveolar haemorrhage in systemic lupus erythematosus patients. Reumatologiaclínica, 18(2), 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2020.09.003>  
16. Wang, CR, liu, MF, Weng, CT, Lin, WC, Li, WT y Tsai, HW (2018). Hemorragia alveolar difusa asociada al lupus eritematoso sistémico: una experiencia de un solo centro en pacientes chinos Han. Revista escandinava de reumatología, 47(5),392-399. <https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1420817>   
17. Gergianaki, I., Bortoluzzi, A., and Bertsias, G. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. Best practice and research. Clinical rheumatology, 32(2), 188-205. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.09004>