

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

RELACIÓN ENTRE LA ESCALA DE FATIGA Y ACTIVIDAD DEL LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
REUMATOLOGÍA, HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI, SEPTIEMBRE
2021-FEBRERO 2022.



UNPHU
Universidad Nacional
Pedro Henríquez Ureña

Trabajo de grado presentado por Alejandra Vanessa Ruiz Cruz y Manauris
Andrés Montero Pérez para optar por el título de:

DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional: 2022

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIA

RESUMEN

ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	11
I.1 ANTECEDENTES:	12
I.1.1 Internacionales	12
I.1.1.2 Nacionales	15
I.2 JUSTIFICACIÓN	15
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
III. OBJETIVOS	16
III.1 GENERAL.....	16
III.2 ESPECÍFICOS	16
IV- MARCO TEORICO	17
IV.2 DEFINICIONES.....	19
IV.2.1 Lupus eritematoso sistémico (LES)	19
IV 2.1.2 Etiopatogenia.....	19
IV 2.1.2.1 Factores genéticos	20
IV 2.1.2.2 Factores ambientales	21
IV 2.1.2.3 Alteraciones inmunitarias.....	23
IV 2.1.2.3 Epidemiología	23
IV 2.1.2.4 Cuadro clínico.....	26
IV 2.1.2.5 Diagnóstico	30
IV 2.1.2.6 MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	32
IV.2.1.2.6.7 SELENA- SLEDAI.....	32
IV 2.1.2.7 Diagnostico diferencial.....	32
IV 2.1.2.8 Tratamiento:.....	33
IV.2.1.2.9 Pronóstico y evolución de la enfermedad	34
IV.2.2.1 FATIGA.....	34
IV.2.2.2 Definición	34
IV.2.2.3 Etiología.....	35
IV.2.2.4 MEDICIÓN DE ÍNDICE DE FATIGA.....	35
IV.2.2.4.5 FACIT-F	35
IV.2.2.5 Manejo de fatiga en LES	36
V. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	37
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	38

VI.1 TIPO DE ESTUDIO	38
VI.2 ÁREA DE ESTUDIO	38
VI.3 UNIVERSO	39
VI.4 MUESTRA	39
VI.5 CRITERIOS	40
VI.5.1 De inclusión	40
VI.5.2 De exclusión	40
VI.7 PROCEDIMIENTO	40
VI.8 TABULACIÓN	41
VI.9 ANÁLISIS	41
VI.10 ASPECTOS ÉTICOS	41
VII. RESULTADOS	42
VIII. DISCUSIÓN.....	51
IX. CONCLUSIONES	52
X. RECOMENDACIONES	53
XII. ANEXOS	60
VIII.1 CRONOGRAMA.....	60
VIII.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO	61
VIII.3 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	62
VIII.4 COSTO Y RECURSOS	65
VIII.5 EVALUACIÓN.....	66

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por poner en mi corazón la vocación de servir con amor, guiar mis pasos y no abandonarme nunca.

A nuestro asesor, Roberto Muñoz, por ser de gran ayuda en el proceso de esta investigación, por sus consejos y enseñanzas.

A los residentes de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, por siempre estar pendiente en el proceso de recolección de datos y cada uno de sus aportes para hacer de esta investigación mejor.

A mi padre, Alejandro Ruiz, por nunca darse por vencido conmigo ni escatimar esfuerzos para que logre cada cosa que me proponga, por ser un ejemplo de humildad, trabajo y entrega.

A mi madre, Vilma Cruz, por entregar su vida para cuidar de mi hermana y de mí, su apoyo incondicional, por ser mi primera paciente y la que me enseñó empatía desde un lugar que pocos tienen la oportunidad de conocer, nada de esto hubiese sido posible sin ti.

A mi hermana, Charatza Ruiz, por creer en mí, estimularme a ser mejor y nunca dejarme sola, espero que este trabajo sea de aliento para que veas que los sueños si se pueden cumplir.

A mi tía Cynthia Cruz, una segunda madre, la que nunca le han faltado unas palabras de aliento, cariño y quien muchas veces ha creído más en mí que yo misma.

A mi tío, Tirso Valdez, segundo padre, mentor y amigo, ha sido mi apoyo siempre que lo he necesitado, quien ha tenido oídos de escucha y me ha dado razones para no rendirme.

A mis abuelos, Altagracia, Adela, Ángel y Moisés quienes desde el cielo me cuidan y me saludan desde cada paciente mayor que llega a mis manos, gracias por darme el mejor de los amores.

A mis primos Emil, Katherine y Moisés, futuros colegas, gracias por verme más grande de lo que realmente soy, espero esta tesis les enseñe que los sueños con perseverancia y amor a lo que uno hace, se hacen realidad.

A mi tía, Sandra Cruz, quien me ha enseñado cómo se comporta un héroe, por tus consejos y cariño.

A mi maestra, Karen Franco, quien me inculcó el amor a la reumatología y la inspiración detrás de este tema de investigación, gracias por hacerme mejor con tus enseñanzas, ojalá la vida me permita ser un tercio de lo buen médico que eres.

A mi compañero, Manauris Montero, por acompañarme en este camino desde la primera materia de la universidad, por siempre tener oídos de escucha, palabras de aliento y sobre todo, por siempre decir que si, lo logramos hermano.

A mis compañeros, Nicole Galván, Marielle Almánzar, Daniel Paiewonsky, Cesar Estrella, Gustavo Latour y Daniel Pérez por su apoyo en este largo camino, por las veces que cuidaron de mi cuando ni yo misma me ocupaba.

A mi comunidad testigos de resurrección, quienes durante todo este tiempo han sido mi lugar de paz y aún en los momentos difíciles llevarme a Dios.

A Yanely, porque aún sin llevar mi sangre, ser una madre para mí y ocuparse de que nunca me faltara nada.

A cada una de las personas que puso un granito de arena para que este sueño se hiciera realidad, gracias totales.

Alejandra Vanessa Ruiz Cruz

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia por siempre estar presente y servirme de guía a lo largo de este proceso.

A mis asesores, Dr. Roberto L. Muñoz y la Dra. Edelmira Espaillat, quienes siempre mostraron disposición y entrega. Y por ser guías fundamentales para el desarrollo de nuestra investigación.

Al personal del Hospital Docente Padre Billini por toda la ayuda y herramientas brindadas, quienes fueron una pieza clave en la realización de este trabajo de grado.

A mi compañera, Alejandra Ruiz, quien más que una colega, se ha convertido en una amiga y me ha brindado su apoyo incondicional a lo largo de todo este trayecto.

A los pacientes que formaron parte de este estudio, sin ellos no hubiese sido posible su realización.

Manauris Andrés Montero Pérez.

DEDICATORIA

A los pacientes con Lupus Eritematoso sistémico, para que cada vez más existan estrategias a la mejora de su calidad de vida.

Alejandra Vanessa Ruiz Cruz

DEDICATORIA

A mis padres, Andrés Montero y Esbelin Pérez, quienes han sido los propulsores a lo largo de mi carrera. Quienes son fuente de toda inspiración y deseos de superación en mi vida.

A mis familiares quienes siempre han creído en mí y han sido parte fundamental de mi desarrollo como estudiante, como ser humano y sé que lo serán en este nuevo camino a recorrer como profesional.

A mi novia, Ireny Schneider, por ser alguien con quien podía contar y apoyarme cuando lo necesitaba, por ver en mí todo el potencial que en ocasiones ni yo mismo veo.

A mis amigos y colegas por darme apoyo tanto en lo académico como en lo personal, que de una manera u otra han aportado a lo largo de mi carrera y han hecho de esta un proceso más llevadero, orientándome a tomar el camino correcto en las decisiones que enfrentamos a diario.

Manauris Andrés Montero Pérez.

RESUMEN

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES o lupus) es una enfermedad sistémica autoinmune de etiología desconocida, que se caracteriza por la producción de anticuerpos y citoquinas¹. La presentación de la enfermedad es variable pero usualmente se presenta con relapso-remisión. El LES puede afectar cualquier sistema u órgano, pero se ve caracterizado por un síntoma constitucional cardinal: la fatiga⁶. Método: Se realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal con el objetivo de determinar la relación entre la fatiga y la actividad del LES mediante el uso de la escala de FACIT-F (evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-fatiga) y la escala SLEDAI (índice de actividad del Lupus Eritematoso Sistémico) en pacientes que asisten a la consulta de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini en periodo septiembre 2021-febrero 2022. Resultado: Para determinar la relación entre la fatiga y la actividad del LES se entrevistaron 139 pacientes, que constituyeron el universo, utilizando la escala de FACIT-F y comparando los resultados de la escala con los resultados del SLEDAI. De los 139 pacientes que constituyeron el universo se encontró que un 50.36 por ciento de los pacientes no presentaron fatiga, seguido de un 33.81 por ciento que reportó fatiga moderada, mientras que un 15.11 por ciento de los que presentaban una actividad severa de la enfermedad según SLEDAI, presentaron fatiga severa. Respecto al sexo de los pacientes, el sexo femenino fue el predominante con 135 pacientes (96.43 por ciento). Un 74.29 por ciento de los pacientes están comprendidos en un rango de edad entre 18-49 años de edad, mientras que los pacientes mayores de 60 años representaron un 2.14 por ciento del universo. En cuanto a la zona geográfica se observó que el 60.39 por ciento de los pacientes residen en zonas urbanas, mientras que el 39.57 en zonas rurales. La ocupación predominante de los pacientes fue de ama de casa con un 36.69 por ciento. En cuanto al tiempo de evolución, la mayor parte de nuestra población tenía más de 5 años con diagnóstico de LES y un 81.69 por ciento de estos no reportaban fatiga.

Palabras clave: Lupus, LES, FACIT-F, fatiga, SLEDAI, actividad de la enfermedad

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE or lupus) is a systemic autoimmune disease of unknown etiology, characterized by the production of antibodies and cytokines. Disease presentation is variable but usually presents with remission and relapse pattern. SLE can affect any system or organ, but it is characterized by a cardinal constitutional symptom: fatigue. **Method:** A descriptive, observational, and cross-sectional study was carried out with the objective of determining the relationship between fatigue and SLE activity through the use of FACIT-F (The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) and SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) in patients attending the Rheumatology consultation of the Hospital Docente Padre Billini in the period September-February 2022. **Result:** to determine the relationship between fatigue and SLE activity, 139 patients were interviewed, which constituted the universe, using the FACIT-F scale and comparing the results of the scale with the results of the SLEDAI. Of the 139 patients that constituted the universe, it was found that 50.36 percent of the patients presented mild fatigue followed by 33.57 percent who reported moderate fatigue, while 15.11 percent of those who presented severe disease activity according to SLEDAI presented severe fatigue. Regarding the sex of the patients, the female sex was predominant with 135 patients (96.43 percent). A 74.29 percent of the patients are included in the range of 18-49 years of age, while the patients older than 60 years of age represented 2.14 per cent of the universe. Regarding the geographical area, it was observed that 60.39 percent of the patients reside in urban areas, while 39.57 in rural areas. The predominant occupation of the patients was housewife with 36.69 percent. Regarding the time of evolution, most of our population was over 5 years old with a made diagnosis of SLE and 81.69 per cent of them had no fatigue.

Keywords: Lupus, SLE, FACIT-F, fatigue, SLEDAI, disease activity index

I. INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, en donde se produce una alteración de la respuesta inmunológica y una producción de auto anticuerpos dirigidos a antígenos celulares¹. Por esta razón, los síntomas constitucionales son muy comunes en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), pero bastante inespecíficos; por lo tanto, no se tienen en cuenta en los criterios de clasificación²

La fatiga en los pacientes con LES se define como *"un cansancio corporal poco común, anormal o extremo desproporcionado o no relacionado con la actividad o el esfuerzo"*^{3,4} Es uno de los síntomas más comunes y a menudo más incapacitantes, afectando hasta el 80%-90% de los pacientes.

A pesar de la gran mejora en el pronóstico de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en las décadas recientes, todavía sigue siendo tema de discusión cuáles son aquellos factores clínicos que se aproximarían a la actividad de la enfermedad.

Una disminución de la permeabilidad de la membrana de los glóbulos rojos por depósitos de C4 asociado a C1q e IgG y sobre todo la producción del BLYS e IL-1B, reduce aún más su capacidad para fluir a través de pequeños capilares en el cerebro y el músculo. Por lo tanto, el transporte defectuoso de oxígeno puede explicar en parte la fatiga crónica experimentada por los pacientes con LES.⁴

En vista del impacto sustancial de la fatiga en los pacientes de LES, la iniciativa de las medidas de resultados en reumatología (OMER- ACT) recomendó la medición de la fatiga como uno de los resultados notificados por el paciente (PROs) en los ensayos clínicos de LES. Durante el período 1970-2006, la Escala de Gravedad de Fatiga (FSS) se utilizó comúnmente y allí fue recomendada por el grupo de trabajo y los grupos de expertos del Comité Especial de Criterios de Respuesta Ad- Hoc para la fatiga ⁴

La escala de evaluación funcional de la fatiga crónica de la terapia de enfermedades (FACIT-Fatiga) se ha utilizado cada vez más, ya que demostró

una mayor sensibilidad para detectar diferencias en los niveles de fatiga en comparación con el FSS⁵.

El instrumento (FACIT-Fatiga) mide conceptos relacionados con la fatiga relevantes para el LES, utilizando elementos que se entienden fácilmente. Se ha demostrado que, la fatiga es el síntoma más común reportado del LES, afectando en gran medida la forma en que los pacientes son capaces de funcionar en su día a día, justificando un uso más estandarizado de las medidas capaces de capturar tanto en la esencia de esta fatiga como sus impactos⁶.

I.1 Antecedentes:

I.1.1 Internacionales

Elefante-Tani et al, en el año 2020 realizaron un estudio descriptivo transversal y monocéntrico con pacientes en la unidad de Reumatología de la universidad de Pisa, Italia con el propósito de definir los determinantes de la fatiga y describir el impacto de la fatiga en la calidad de vida relacionada con la salud (hrQoL) y la percepción de la enfermedad en una cohorte monocéntrica de pacientes con LES. se utilizó una muestra donde se incluyeron 223 pacientes (edad media $44,9 \pm 13,2$ años, duración media de la enfermedad 13 años). El 18,2% tenía una enfermedad activa, el 43,5% cumplía con la definición de remisión en el tratamiento y el 11,8% tenía una fibromialgia concomitante. Para cada paciente, se recogieron datos demográficos, medicamentos, comorbilidades, daños en órganos (índice sistémico de daños en clínicas colaboradoras internacionales de lupus), manifestaciones de enfermedades activas y puntuaciones sistémicas del índice de actividad de la enfermedad de lupus. se evaluó si cada paciente cumplía con las definiciones de remisión y baja actividad de la enfermedad. En la inscripción, cada paciente completó el corto Form-36 (sF- 36), la evaluación funcional de la enfermedad crónica Terapia-Fatiga (FaciT-F), lupus impact Tracker (liT), cuestionario sistémico de actividad de lupus (slaQ) y breve índice de daño lupus (Bild). El estudio obtuvo como resultado que la fatiga en los pacientes con Lupus tiene un impacto negativo en la calidad de vida y la percepción del paciente en relación con la carga de la enfermedad, mientras la fatiga aparece independientemente de la actividad de la enfermedad, pero significativamente influenciada por la presencia de fibromialgia⁶

Arnaud-Mertz et al, en el año 2020 realizaron un estudio análisis de clases latentes (ACL) con el Lupus BioBank of the upper Rhein (LBBR) donde envuelve 15 departamentos clínicos bajo el liderazgo del departamento de inmunología clínica y Reumatología en Freiburg, Alemania en conjunto con el hospital Universitario de Strasbourg en Francia con una cohorte de 502 pacientes en total divididos en 3 clusters dependiendo del patrón de fatiga presentada. El objetivo fue revelar patrones de fatiga asociados a ansiedad, depresión y afectación de órganos en una gran cohorte internacional de pacientes con LES. En los resultados Se incluyeron un total de 502 pacientes. 341 (67,9%), 159 (31,7%) y 52 (10,4%) pacientes informaron fatiga, ansiedad y depresión significativas, respectivamente. La LCA reveló un primer grupo (67,5% de los pacientes) con baja actividad de la enfermedad [mediana (rango intercuartílico del percentil 25 al 75) Seguridad de los estrógenos en la evaluación nacional del lupus eritematoso (SELENA) -SLEDAI: 2 (0-4)], fatiga significativa (55,5%, $P < 0,0001$), baja ansiedad (11,8%, $P < 0,0001$) y depresión (0,9%, $P < 0,0001$). El grupo 2 (25,3%) también incluía pacientes con baja actividad de la enfermedad [SELENA-SLEDAI: 2 (0-6)], pero esos pacientes tenían una prevalencia muy alta de fatiga (100%, $P < 0,0001$), ansiedad (89%, $P < 0,0001$) y depresión (38,6%, $P < 0,0001$). El grupo 3 (7,2%) comprendía pacientes con alta actividad de la enfermedad [SELENA-SLEDAI: 12 (8-17), $P < 0,0001$] y alta fatiga (72,2%, $P < 0,0001$) con niveles bajos de ansiedad (16,7%, $P < 0,0001$) y sin depresión (0%, $P < 0,0001$). El estudio concluyó que es crucial distinguir entre la fatiga y la alta actividad de la enfermedad agregando factores como la ansiedad y la depresión, determinando la disociación entre la fatiga y la actividad de la enfermedad.⁷

Moazzami-Strand et al en el 2021 en Canadá realizaron un estudio con el propósito de determinar si diferentes trayectorias de fatiga se asocian con clases latentes específicas de actividad de la enfermedad y definir las características del paciente y los factores asociados en diferentes clases latentes, análisis de trayectoria de clase latente dual para fatiga y atrofia multisistémica, análisis de regresión logística invariable y multivariable midiendo los niveles de fatiga utilizando la escala de fatiga severa y la actividad de la enfermedad por el índice de actividad de enfermedad del Lupus eritematoso sistémico (SLEDAI-2K), el estudio conto con 280 pacientes, Se identificaron 4 clases duales (C) de fatiga y actividad de la enfermedad: actividad de la enfermedad C1-menor y segunda

trayectoria de fatiga más alta (27%); C2- segunda actividad más alta de la enfermedad y mayor trayectoria de fatiga (30%); Actividad de la enfermedad C3 moderada y menor trayectoria de fatiga (33%); y mayor actividad de la enfermedad C4 y trayectoria de fatiga moderada (10%) Concluyendo que la fatiga y la actividad de la enfermedad siguen trayectorias distintas y la actividad de la enfermedad por sí sola no puede explicar completamente las trayectorias de fatiga⁸.

Azizoddin- Gandhi et al 2018 en Chicago, Illinois, EU, en los hospitales Rush university Rheumatology Clinic, John H Stroger, Jr hospital of cook county Division of Rheumatology realizaron un estudio con el propósito de evaluar la contribución de seis variables (actividad de la enfermedad, insomnio, depresión, estrés, dolor y salud física) a la fatiga en el LES sin fibromialgia (FM) concomitante. Se realizaron análisis de regresión lineales y escalonadas multivariantes con fatiga (FACIT-FT) como variable dependiente, y las seis variables (FACIT-FT, Índice de gravedad del insomnio, Escala de estrés percibida (PSS-4), Inventario de Dolor, Depresión-PHQ-9 y Función Física LupusPRO como variables independientes con un total de 116 pacientes, con resultados La edad media (DE) fue de 39,80 (13,87) años; El 50% eran afroamericanos, el 21% caucásicos, el 13% hispanos, el 9% asiáticos y el 8% otros. La media (DE) de FACIT-FT fue 20,09 (12,76). En conjunto, estas seis variables explicaron el 57% de la varianza en la fatiga. En el modelo multivariado, la depresión, el estrés y el dolor se asociaron de forma significativa e independiente con la fatiga, pero no con la actividad de la enfermedad, el sueño o la salud física. El estrés tuvo el mayor efecto sobre la fatiga (b 0,77, IC del 95%: 0,17–1,38, p = 0,01), seguido de la depresión (b 0,66, IC del 95%: 0,21–1,10, p = 0,005). En el análisis de regresión por pasos, solo el estrés, la depresión y el dolor se mantuvieron en el modelo y, en conjunto, explicaron el 56% de la varianza en la fatiga. Los tres se mantuvieron como correlatos independientes de la fatiga, siendo la mayor contribución el estrés (b 0,84, IC del 95% 0,27–1,42, p = 0,005), seguido de la depresión (b 0,79, IC del 95% 0,44–1,14, p <0,001) con fatiga. Concluyendo que la actividad de la enfermedad (sueño, dolor, estrés, depresión y salud física han sido reportados individualmente por ser asociados con la fatiga en el lupus.

I.1.1.2 Nacionales

Luego de una revisión exhaustiva no encontramos evidencias de publicaciones relacionadas al tema de investigación.

I.2 Justificación

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por episodios de crisis y remisiones. La fatiga en el Lupus Eritematoso Sistémico es tan común que ha sido informada desde las primeras descripciones de la enfermedad en la literatura médica.

La importancia de esta investigación radica en comprender los mecanismos por los cuales la fatiga puede ayudar a guiar y valorar la severidad del LES. Proporcionando así una herramienta de orientación al personal de salud sobre la actividad inflamatoria e inmunológica del paciente, implementando la utilización de la escala de fatiga como un soporte clínico y emocional al momento de evaluar el seguimiento de los pacientes diagnosticados con LES.

Además, con esta investigación buscamos dar a conocer o desarrollar nuevas estrategias que permitan, en la medida de lo posible, mejorar la calidad de vida del paciente.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El LES es una enfermedad que ha sido objeto de cientos de estudios debido a su alta prevalencia e incidencia a nivel mundial. La Fundación Americana del Lupus estima que la prevalencia de esta asciende hasta los 1.5 millones de casos. Es una enfermedad sistémica que tiene un cuadro clínico complejo y que se puede manifestar de diversas formas.

Los síntomas constitucionales del LES son los cambios de peso, fiebre y fatiga, los cuales son persistentes en el curso de la enfermedad y tienden a ser objeto de estudio al momento de sospechar LES. La fatiga es uno de los síntomas más comunes y a menudo más incapacitantes, siendo su prevalencia e incidencia de hasta el 80%-90% de los pacientes que sufren de Lupus eritematoso sistémico (LES)³.

El índice de actividad de LES se define como el grado de afección lúpica en cualquier momento dado de la enfermedad, y que puede oscilar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente.

Al ser la fatiga un síntoma tan frecuente en el cuadro de la enfermedad y la implicación que lleva este en la vida y el desarrollo del paciente, tanto en las destrezas con la que lleva sus actividades cotidianas y cómo se desarrolla en su medio nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la relación entre la fatiga y la actividad del LES en pacientes que asisten a la consulta de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini en periodo septiembre 2021-febrero 2022?

III. OBJETIVOS

III.1 General

Determinar la relación entre la fatiga y la actividad del LES mediante el uso de la escala de fatiga severa (FACIT) en pacientes que asisten a la consulta de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini en periodo septiembre 2021-febrero 2022

III.2 Específicos

-Describir las características sociodemográficas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que experimentan fatiga.

-Evidenciar la asociación de la fatiga con el tiempo de evolución de la enfermedad

-Evaluar el índice de actividad lúpica según SELENA/SLEDAI.

IV- MARCO TEORICO

IV.1 Lúpus Eritematoso Sistémico

IV.1.1 Historia

Hipócrates fue reconocido por ser el primero en descubrir las manifestaciones cutáneas del LES, llamándolo *Herpes esthiomenos*. No está completamente claro cuando la palabra lupus se convirtió sinónimo con la enfermedad. Los records indican que ha sido Hebernus, el arzobispo de Tours, Francia, en 855 AD, quien fue el primero en usar la palabra lupus para describir la enfermedad en su escrito "Los milagros de San Martin". El menciona que el pastor de Liège, sufría de una enfermedad que lo consumía llamada Lupus en la lengua y fue milagrosamente curado después de pasar un tiempo en el santuario de Martin en Tours⁹. Más tarde Paracelsus, un médico alemán del siglo quince quien fue conocido por sus astutas observaciones, consideró que el Lupus es una enfermedad cutánea con mucha irrigación de sangre y recomendó flebotomía. El usó el termino Lupus para definir las manifestaciones cutáneas de la enfermedad o en sus propias palabras *un lobo hambriento comiendo carne*.

Robert Willan y su estudiante Thomas Bateman, dermatólogos británicos quienes usaron el termino lupus para describir una enfermedad destructiva de la piel con afección en la cara y nariz.¹⁰ En la mitad del siglo diecinueve, el dermatólogo Frances Laurent Theodore Biett usó el termino *eritema centrifugo* para describir estas lesiones en la piel¹¹.

El nombre que se usa en la actualidad, Lupus eritematoso, fue dado in 1833 por un estudiante de Biett, Pierre Louis Cazenave, quien lo llamo "*Lupus érythémateux o lupus erythmatosus*", este describió otros aspectos de la enfermedad. El apreció la predilección a mujeres jóvenes, la naturaleza indolora de las lesiones faciales y otras características de la enfermedad. Ferdinand Von Hebra uso la frase "*Rash de mariposa*" para describir los hallazgos de la piel que detalló Cazenave¹².

En 1872 en la escuela de medicina de Vienna, Mortiz Kaposi, fue el primero que apreció las cualidades del lupus eritematoso incluyendo la linfadenopatía, fiebre y artritis, también fue quien acuño el término "Lupus discoide" para describir una

forma compromiso cutáneo. Aunque la tuberculosis cutánea fue una condición prevalente en estos días, Kaposi creyó que el Lupus era una entidad separada.

El Sir William Osler fue el primero en usar la frase “Lupus eritematoso sistémico”. Osler diagnosticó 29 pacientes que se presentaron con eritema y daño visceral, como Lupus. Muchos de estos casos corresponden a nuestra descripción de Lupus eritematoso, aunque no fueron criterios oficiales en ese momento. Osler también reconoció que el LES puede afectar los riñones, pulmones y el corazón. Al principio del siglo veinte, Jonathan Hutchinson describió la fotosensibilidad del rash cutáneo en el lupus.

En 1923, Emanuel Libman y Benjamin Sacks identificó cuatro casos de endocarditis no infecciosa de los cuales tres pacientes mostraron enfermedad cutánea de LES. Más tarde fue confirmada que la endocarditis de Libman-Sacks podían ocurrir sin afección cutánea. Ese fue el inicio de la era moderna del LES, y la forma en que clínicamente diagnosticamos la enfermedad en la actualidad no ha cambiado mucho desde entonces.

En 1948, Malcolm Hargraves, un hematólogo de la Clínica Mayo y su colega Robert Morton describieron las células del Lupus eritematoso en la médula ósea de 25 en pacientes con LES confirmado o con sospecha de diagnóstico. En 1967, George Friou encontró que en una muestra de pacientes con LES contiene inmunoglobulinas en contra del ADN, las cuales llamó factores anti núcleo, las cuales en la actualidad se llaman anticuerpos antinucleares (ANA)¹³.

Las capacidades diagnósticas mejoraron dramáticamente durante la mitad del siglo veinte, pero las opciones de tratamiento fueron limitadas por el entendimiento parcial de la fisiopatología de la enfermedad y su naturaleza versátil¹⁴. En 1894, Pyne describió los beneficios del uso de quinina en el tratamiento de LES. Décadas después, la cloroquina y la hidroxicloroquina se convirtieron en la piedra angular del tratamiento de LES. Philip S. Hench demostró la efectividad de la ACTH y cortisona en la artritis reumatoide y más tarde en el LES, recibió un premio Nobel en 1950 por estos descubrimientos¹⁵.

IV.2 Definiciones

IV.2.1 Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria multisistémica crónica de origen autoinmune, de causa no esclarecida, que afecta predominantemente a mujeres en edad fértil. La presentación de la enfermedad puede ser variable y se caracteriza episodios de relapso y remisión. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos¹⁶ y por la formación de múltiples complejos autoinmunes que median respuestas inflamatorias al depositarse en diversos órganos y tejidos¹⁷. Presentan una amplia variedad de manifestaciones clínicas como lo son la artritis, glomerulonefritis, serositis, rash malar, síntomas constitucionales, entre otros.

IV 2.1.2 Etiopatogenia

La autoinmunidad se define como la pérdida o ineficacia de los mecanismos naturales de la tolerancia, de forma que se produce una respuesta inmunitaria frente a antígenos propios. En condiciones normales, los mecanismos de tolerancia no son efectivos al 100%, por lo que en individuos sanos hay pequeñas cantidades de células autorreactivas y de autoanticuerpos circulantes. Estos autoanticuerpos son generalmente de tipo IgM, de baja afinidad y no presentan capacidad de lesión tisular. Se postula que estos linfocitos autorreactivos presentan funciones homeostáticas y podrían contribuir en la defensa frente a agentes externos como infecciones. Por lo tanto, la autoinmunidad debe ser entendida como un fenómeno fisiológico. En personas susceptibles genéticamente y ante determinados factores ambientales, esta reacción autorreactiva puede ser mantenida y descontrolada, provocando daño tisular y dando lugar a una enfermedad autoinmune.¹⁸

En función del órgano u órganos afectados, las enfermedades autoinmunes pueden clasificarse en enfermedades autoinmunes órgano específicas y en enfermedades autoinmunes sistémicas. Las enfermedades autoinmunes sistémicas son debidas a un fallo global del sistema inmune y producidas por autoanticuerpos no dirigidos frente a ningún órgano en particular, pudiendo

afectar a varios de ellos, como en el caso de Lupus Eritematoso Sistémico (LES).¹⁹

A pesar de los avances considerables en nuestra comprensión de la patogenia del LES, los desencadenantes ambientales y los factores génicos predisponentes que llevan al comienzo de la autoinmunidad en algunos sujetos, pero no en otros, siguen siendo en gran medida desconocidos. Independientemente de los desencadenantes de la enfermedad, las observaciones clínicas han apuntado a la exposición a la luz solar, las infecciones microbianas y ciertos fármacos como factores que pueden conducir al inicio o agravamiento del lupus²⁰.

IV 2.1.2.1 Factores genéticos

Los genes asociados al lupus que contribuyen a su patogenia pueden considerarse en relación con sus funciones en la inmunidad. En paralelo a los requisitos de la activación del sistema inmunitario estimulada por antígenos extraños, los genes asociados al LES participan en la generación de antígenos propios, la activación de la respuesta inmunitaria innata y la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa. *HLA-DR2* (aumenta el riesgo relativo de 2 a 3 veces), *HLA-DR3* (aumenta el riesgo relativo de 2 a 3 veces), *DR2/DRX* asociado a anticuerpos anti-Sm, *DR3/DRX* asociado a anticuerpos anti-Ro y anti-La, *DR2/DR3* asociado a anticuerpos anti-Ro, anti-La y/o anti-Sm, y también asociado a anticuerpos anti-dsADN, *DR3/DR3* asociado a anticuerpos anti-Sm.

La contribución genética al desarrollo del LES es considerablemente alta, se estima que es el 66% de la heredabilidad en estudios gemelos. En la última década, los estudios de asociación para todo el genoma (GWAS) han mejorado considerablemente nuestra comprensión de la base genética de LES GWAS, un enfoque libre de hipótesis despliega matrices de polimorfismo de nucleótidos simples (SNP's) en todo el genoma para genotipos de 500.000 a 5.000.000 DEG en pacientes e individuos sanos. Las variantes mecanografiadas generalmente cubren la mayoría de las variantes comunes no tipificadas en el genoma humano basadas en el desequilibrio de vinculación (DV) entre variantes mecanografiadas y no tipificadas. El análisis del SNP de alta densidad ha identificado y facilitado centrarse en los loci asociados a la enfermedad, donde los pacientes y los

controles saludables exhiben diferentes frecuencias de alelos asociados a rasgos que son variantes potenciales causales de la enfermedad o sus representantes. Hasta la fecha, se han identificado alrededor de 100 loci de susceptibilidad del LES, la mayoría en poblaciones europeas y asiáticas que explican la heredabilidad del LES hasta alrededor del 30%.²¹

Aún no está claro si estos datos sobre los factores de predisposición génica especifican podrían usarse para predecir el desarrollo del lupus o de manifestaciones particulares de la enfermedad. Estudios recientes han intentado determinar el valor predictivo de las variantes de riesgo génico acumuladas. Aunque un número mayor de alelos asociados al lupus se acompaña de un mayor riesgo de enfermedad, y el número de alelos asociados al lupus es significativamente mayor en los pacientes con anticuerpos anti-dsADN que en quienes carecen de autoanticuerpos, en este momento no parece que genotipificar en función del riesgo de lupus sea suficientemente informativo como para aconsejar una aplicación práctica en el tratamiento del paciente ²²

IV 2.1.2.2 Factores ambientales

- Seguros
 - Luz ultravioleta B
- Probables
 - Estrógenos y prolactina: en seres humanos la relación mujer: hombres es de 9:1 entre menarquia y la menopausia. La relación es de 3:1 antes de la menarquia
 - Virus del Epstein Barr (VEB)
- Posibles
 - Factores dietéticos
 - Brotos de alfalfa y alimentos que contengan canavanina
 - Pristano y otros hidrocarburos
 - Microorganismos infecciosos diferentes al Virus del Epstein Barr
 - ADN bacteriano
 - Tabaco
 - Retrovirus humanos o retro elementos endógenos

- Endotoxinas, lipopolisacaridos bacterianos
- Deficiencia de Vitamina D

Aunque se han identificado algunos desencadenantes ambientales de la enfermedad mediante la observación clínica y los estudios epidemiológicos, en general, tenemos un conocimiento incompleto de la variedad de factores que pueden inducir la enfermedad y de los mecanismos por la cuales la inducen ²³

Se ha demostrado que los factores socioeconómicos contribuyen a un mal pronóstico en los pacientes con lupus, lo que se relaciona probablemente con un deficiente acceso a la asistencia ²⁴

Estudios epidemiológicos que demuestran una mayor prevalencia de anticuerpos específicos frente al antígeno del virus de Epstein-Barr (VEB) en los niños con LES comparados con la población general, así como una mayor frecuencia de anticuerpos anti-VEB en una cohorte militar antes del diagnóstico de lupus, apoyan el posible papel de este virus en la patogenia de la enfermedad. Además, los pacientes con LES muestran un aumento de ADN del VEB en la sangre ²⁵

Varios posibles mecanismos podrían ser responsables de la participación del VEB en la patogenia del LES, como la producción de ARN que codifique el VEB e induzca IFN de tipo I, la utilización de vías transmisoras de señales del linfocito B para promover la activación y diferenciación del linfocito B, y la generación de autoanticuerpos reactivos con proteínas ligadoras de ADN o de ARN por medio de un mecanismo de imitación molecular. ²⁶

Las toxinas ambientales tienen interés, aunque su posible implicación en la patogenia del lupus no se ha explorado exhaustivamente. Los datos apoyan que el tabaquismo activo es un factor de riesgo del LES, con una respuesta a la dosis que relaciona los años de consumo con el riesgo. Como se ha propuesto actualmente con respecto a la patogenia de la artritis reumatoide, el consumo de tabaco podría proporcionar un estímulo inflamatorio a las células epiteliales o mononucleares en los pulmones, lo que promovería la modificación de las proteínas o la inflamación inespecífica. Se ha propuesto la sílice como un posible

factor patógeno en el LES debido a su capacidad conocida de servir de adyuvante ²⁷

Un desencadenante bien descrito del lupus es la luz ultravioleta que promueve probablemente la patogenia del lupus a través de sus efectos sobre el ADN. La luz UV tiene muchos efectos sobre las células de la piel, como la inducción de roturas del ADN que podrían alterar la expresión génica o conducir a la muerte celular apoptótica o necrótica. Incluso sin muerte celular, las roturas del ADN o el mantenimiento prolongado de los entrecruzamientos de la proteína de ADN podrían proporcionar un estímulo adyuvante o antigénico al sistema inmunitario. Respecto a datos recientes muestran la generación inducida por la luz UV de dímeros de ciclobutano pirimidina y la inducción de genes estimulados por el IFN en las células de los sujetos heterocigóticos respecto a las mutaciones en los genes *RNASEH2*, que codifican enzimas que eliminan ribonucleótidos del ADN genómico ²⁸

IV 2.1.2.3 Alteraciones inmunitarias

Se considera que el fracaso de los linfocitos T es un mecanismo importante en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Esto se basaría, por una parte, en la relación entre MHC y las enfermedades autoinmunes y que el papel fundamental del MHC es la presentación de antígenos a las células T y, por otra, las células T ejercen un papel importante en la regulación de la respuesta frente a los antígenos peptídicos e inducen la producción de anticuerpos por las células B. La pérdida de la tolerancia central por la incapacidad o la ineficacia de las MHC de tipo II para presentar antígenos propios a concentraciones suficientes podría favorecer la proliferación de células T autorreactivas. Esto también se podría deber a la pérdida en la eficacia de los mecanismos de tolerancia periférica. Se postula que, en determinadas circunstancias, como infecciones, se podrían expresar señales coestimuladoras anómalas que provocarían que el linfocito T escape del estado de anergia. De igual forma, fallos en señales inhibitorias de la señal de coestimulación (como el CTLA4) podrían favorecer el fracaso de la anergia.

IV 2.1.2.3 Epidemiología

Las estimaciones de la incidencia anual del LES en EU entre la década de 1970 y la década de 2000 han oscilado entre aproximadamente 1 y 10 por cada 100.000 habitantes, mientras que se ha estimado que la prevalencia del LES oscila entre aproximadamente 5,8 y 130 por cada 100.000 habitantes.²⁹

La Fundación americana de Lupus estima que la prevalencia es de al menos 1,5 millones de casos³⁰, lo que probablemente refleja la inclusión de formas más leves de la enfermedad. Un informe de 2008 del Grupo nacional de trabajo sobre datos de artritis estimó una prevalencia de 161.000 casos de LES definida y 322.000 casos de LES definitiva o probable³¹.

La frecuencia de la LES varía según la raza y la etnia, con tasas más altas reportadas en negros e hispanos. Un estudio de 2001 encontró una prevalencia de 100 por cada 100,000 hispanos en Nogales, Arizona³². Más recientemente, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han financiado los registros de pacientes basados en la población para estimar mejor las estimaciones de prevalencia e incidencia de la LES para blancos, negros, indios americanos/nativos de Alaska, hispanos y asiáticos³³.

Un estudio en la población predominantemente blanca del condado de Olmsted, Minnesota, encontró una prevalencia ajustada por edad de 30,5 por cada 100.000 habitantes. En un estudio de una población racialmente diversa en Michigan, la prevalencia del LES fue 2,3 veces mayor en los negros que en los blancos; en ese estudio, la prevalencia ajustada por edad del lupus en los negros fue de 105,8 o 103 por cada 100.000 habitantes, dependiendo de si se utilizó la ACR o la definición de un reumatólogo de LES³⁴.

En el estudio de Michigan, la prevalencia de la LES fue 10 veces mayor en las mujeres que en los hombres y fue más del doble en las mujeres negras que en las mujeres blancas, alcanzando 1 de cada 537 entre las mujeres negras. La LES también es más frecuente en las mujeres asiáticas que en las mujeres blancas.

En todo el mundo, la prevalencia de la LES varía. Las tasas más altas de prevalencia se han registrado en Italia, España, Martinica y la población afrocaribeña del Reino Unido. Aunque la prevalencia de la LES es alta en personas negras en el Reino Unido, la enfermedad rara vez se notifica en los negros en África, lo que sugiere que puede haber un desencadenante ambiental,

así como una base genética, para las enfermedades en la población del Reino Unido ³⁵.

En todo el mundo, la prevalencia del LES parece variar según la raza. Sin embargo, hay diferentes tasas de prevalencia para las personas de la misma raza en diferentes áreas del mundo. El contraste entre las bajas tasas reportadas de LES en las mujeres negras en África y las altas tasas en las mujeres negras en el Reino Unido sugiere que hay influencias ambientales. En general, las mujeres negras tienen una tasa más alta de LES que las mujeres de cualquier otra raza, seguidas por las mujeres asiáticas y luego las blancas ³⁶.

En los Estados Unidos, las mujeres negras tienen de dos a cuatro veces más probabilidades de tener LES que las mujeres blancas. Una revisión de la LES en todos los países de Asia y el Pacífico reveló una variación considerable en las tasas de prevalencia y supervivencia. Por ejemplo, las tasas generales de prevalencia oscilaron entre 4,3 y 45,3 por cada 100.000, y la incidencia global osciló entre 0,9 y 3,1 por 100.000 por año. Además, los asiáticos con LES tenían tasas más altas de afectación renal que los blancos, y la afectación cardiovascular fue una de las principales causas de muerte en los asiáticos ³⁷.

Más del 90% de los casos de LES ocurren en mujeres, con frecuencia a partir de la edad fértil. El uso de hormonas exógenas se ha asociado con inicio de lupus, lo que sugiere un papel para los factores hormonales en la patogénesis de la enfermedad. El riesgo de desarrollo de la LES en los hombres es similar al de las mujeres pre púberes o posmenopáusicas. Curiosamente, en los hombres, la LES es más común en aquellos con síndrome de Klinefelter (es decir, genotipo XXY). De hecho, un estudio de Dillon et al encontró que los hombres con síndrome de Klinefelter tenían un curso más severo de LES que las mujeres, pero un curso menos severo que otros hombres ³⁸.

En un estudio de cohorte desde 2004-2014 realizado por el Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL), reclutaron un total de 1840 pacientes con Lupus de varias etnicidades (Mestizos, afrolatino americanos (ALA), caucásicos y otros) en treinta y cuatro centros de nueve países latinoamericanos (Argentina, Brazil, Colombia, Cuba, Chile, Guatemala, México, Perú y Venezuela) con un seguimiento de más de 10 años arrojó que en Latinoamérica el ratio femenino: masculino en la cohorte fue 9:1 pero los pacientes masculinos experimentaban más fiebre, pérdida de peso, hipertensión

arterial, positividad IgG aCL, bajo conteo de C3 y un diagnóstico más temprano de la enfermedad³⁹.

Los afro-latino americanos (ALA) y mestizos en comparación con los caucásicos experimentaron: inicio en edad más temprana, enfermedad más grave, más frecuencia de enfermedad renal, pericarditis, poli adenopatía y actividad máxima de la enfermedad⁴⁰.

IV 2.1.2.4 Cuadro clínico

Los pacientes pueden presentar cualquiera de las siguientes manifestaciones

1- Constitucional:

A) Fatiga: es la queja más común, ocurre del 80 al 100 por ciento de los pacientes, y a veces puede ser incapacitante⁴¹.

B) Fiebre: puede ser una manifestación de la enfermedad activa y se observa en más del 50 por ciento de los pacientes con LES. Sin embargo, en la práctica clínica, distinguir la fiebre asociada con un brote de lupus de otras causas de fiebre, como infección, una reacción farmacológica o la malignidad, puede ser difícil⁴².

C) Cambios de peso: Los cambios de peso son frecuentes en pacientes con LES y pueden estar relacionados con la enfermedad o con su tratamiento. La pérdida de peso a menudo ocurre antes del diagnóstico del LES. La pérdida de peso involuntaria puede deberse a la disminución del apetito, efectos secundarios de los medicamentos (particularmente diuréticos y ocasionalmente hidroxicloroquinas) y enfermedades gastrointestinales (por ejemplo, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, enfermedad de úlcera péptica o pancreatitis)⁴³

2- Artritis y artralgias: La artritis y las artralgias ocurren en más del 90 por ciento de los pacientes con LES y a menudo son una de las primeras manifestaciones. La artritis, con inflamación demostrable, ocurre en el 65 a 70 por ciento de los pacientes y tiende a ser migratoria, poliarticular y simétrica. La artritis es moderadamente dolorosa, generalmente no causa erosión, y rara vez se deforma. Sin embargo, ocasionalmente los pacientes con LES también desarrollan una artritis erosiva deformante, que es similar a la de la artritis reumatoide⁴⁴

- 3- Neurológicos y Neuropsiquiátrico: consiste en una amplia gama de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, incluyendo accidentes cerebrovasculares, convulsiones, disfunción cognitiva, delirio, psicosis y/o neuropatías periféricas. Otros problemas menos comunes son los trastornos del movimiento, las neuropatías craneales, la mielitis y la meningitis.⁴⁵

Los eventos tromboembólicos, a menudo en asociación con anticuerpos antifosfolípidos o con anticoagulante lúpico, pueden ocurrir en una minoría sustancial de un 20% de los pacientes con LES. El tromboembolismo arterial puede causar problemas neurológicos focales, como accidentes cerebrovasculares o convulsiones y/o defectos cognitivos más difusos⁴⁶

- 4- Pulmonares: Durante el transcurso de la enfermedad, muchos pacientes desarrollan síntomas secundarios a la afección pulmonar del LES. Las manifestaciones pulmonares del LES incluyen pleuritis (con o sin derrame), neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, síndrome pulmonar encogimiento y hemorragia alveolar. Los síntomas respiratorios también deben distinguirse de la infección, particularmente en pacientes con tratamiento inmunosupresor. El riesgo de afectación tromboembólica aumenta en aquellos con anticuerpos antifosfolípidos o con anticoagulante lúpico.

- 5- Renal: La afectación renal es clínicamente evidente en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes con LES y es una causa significativa de morbilidad y mortalidad. Así, el cribado periódico para detectar la presencia de nefritis lupus con uroanálisis, cuantificación de proteinuria y estimación de la tasa de filtración glomerular es un componente importante del manejo continuo de los pacientes con LES. Pueden producirse varias formas de glomerulonefritis, y la biopsia renal es útil para definir el tipo y la extensión de la afectación renal. La presentación clínica de la nefritis lúpica es altamente variable, que va desde hematuria asintomática y/o proteinuria hasta síndrome nefrótico y glomerulonefritis rápidamente progresiva con pérdida de la función renal. Algunos pacientes con nefritis lúpica también tienen hipertensión⁴⁷.

- 6- Hematológica: Las anomalías hematológicas son comunes en el LES, y las tres líneas de glóbulos pueden verse afectadas. La anemia de

enfermedades crónicas es el tipo más común de anemia entre los pacientes con LES. La leucopenia, que ocurre en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes, puede deberse a linfopenia y/o neutropenia secundaria y generalmente se correlaciona con la enfermedad clínicamente activa. La neutropenia también puede ser el resultado de toxicidad debido a los medicamentos inmunosupresores. La trombocitopenia leve también es una anomalía hematológica común⁴⁸.

- 7- Fenómeno de Raynaud: Es un proceso vaso espástico inducido por el frío que ocurre en hasta el 50 por ciento de los pacientes con LES, Se caracteriza por palidez acral intermitente seguida de cianosis y eritrodermia⁴⁹
- 8- Cardíacas: La enfermedad cardíaca entre los pacientes con LES es común y puede implicar el pericardio, miocardio, válvulas, sistema de conducción y arterias coronarias. La pericarditis, con o sin derrame, es la manifestación cardíaca más común de la LES, que ocurre en aproximadamente el 25 por ciento de los pacientes en algún momento durante su curso de enfermedad. La endocarditis de Libman-Sacks suele ser clínicamente silenciosa, pero puede producir insuficiencia valvular y puede servir como fuente de embolia. La miocarditis es poco frecuente, pero puede ser grave⁵⁰
- 9- Vasculitis: El estimado de la prevalencia de vasculitis entre los pacientes con LES de cohortes grandes oscilan entre el 11 y el 36 por ciento⁴⁹. El espectro clínico de vasculitis en el entorno del LES es amplio debido al potencial de afectación inflamatoria de vasos de todos los tamaños. La afectación de los vasos pequeños es la más común, a menudo manifestándose como lesiones cutáneas; sin embargo, también se ha observado la participación de vasos medianos y grandes. La vasculitis cutánea de vasos pequeños puede manifestarse como púrpura palpable, petequias, lesiones papulonodulares, livedo reticularis, panniculitis, hemorragias en astillas y ulceraciones superficiales⁵¹
- 10- Oftalmológicas: Cualquier estructura del ojo puede estar involucrada en el LES, queratoconjuntivitis sicca siendo la manifestación más común como resultado del síndrome de Sjögren. La siguiente condición patológica más común que involucra el ojo en pacientes con lupus, es la

vasculopatía retiniana en forma de manchas de lana de algodón. Otras manifestaciones oftalmológicas menos comunes del LES incluyen la neuropatía óptica, coroidopatía, epiescleritis, escleritis y uveítis anterior (iritis, iridociclitis)⁵².

11- Mucocutáneo: La mayoría de los pacientes desarrollan lesiones de la piel y la membrana mucosa en algún momento durante el curso de su enfermedad. Hay una enorme variabilidad en el tipo de afectación de la piel en LES. La lesión más común es una erupción facial que caracteriza el lupus eritematoso cutáneo agudo también conocido como "erupción de mariposa" que se presenta como eritema en una distribución malar sobre las mejillas y la nariz, pero evitando los pliegues nasolabiales que aparece después de la exposición al sol. Algunos pacientes pueden desarrollar lesiones discoideas, que son más inflamatorias y que tienen una tendencia a cicatrizar. La fotosensibilidad también es un tema común para las lesiones cutáneas asociadas con el LES⁵³.

12- Gastrointestinal: Los síntomas son comunes en pacientes con LES y en hasta el 40% de los pacientes. La mayoría de los síntomas gastrointestinales son causados por reacciones adversas a medicamentos e infecciones virales o bacterianas. Las anomalías gastrointestinales relacionadas con el LES pueden involucrar casi cualquier órgano a lo largo del tracto gastrointestinal e incluir esófago, pseudo-obstrucción intestinal, enteropatía con pérdida de proteínas, hepatitis lúpica, pancreatitis aguda, vasculitis o isquemia mesentérica, y peritonitis⁵⁴

IV 2.1.2.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la LES se basa en una combinación de hallazgos clínicos y evidencias de laboratorio. La familiaridad con los criterios diagnósticos ayuda a los médicos a reconocer la LES y a subclasificar esta compleja enfermedad basándose en el patrón de manifestaciones clínicas. El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) publicaron nuevos criterios para la clasificación del LES en 2019. Estos criterios representan los conceptos actuales del LES y tienen una excelente especificidad y sensibilidad. Sustituyen los criterios de ACR de 1997 para el diagnóstico de LES⁵⁵.

La clasificación ACR/EULAR requiere un valor de anticuerpos antinucleares (ANA) de al menos 1:80 es una prueba positiva equivalente al menos una vez. Si eso está presente, se consideran 22 criterios de clasificación "ponderados aditivamente", que comprenden siete dominios clínicos (constitucional, hematológico, neuropsiquiátrico, mucocutáneo, seroso, musculoesquelético, renal) y tres dominios inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos, proteínas complementarias, anticuerpos específicos del LES).⁵⁶

A cada criterio se le asignan puntos, que van de 2 a 10. Los pacientes con al menos un criterio clínico y 10 o más puntos se clasifican como LES⁵⁷.

Los estudios de laboratorio suplementarios utilizados como soporte para el diagnóstico del LES son los siguientes:

1. CBC con diferencial
2. Uroanálisis con microscopía
3. Nivel VSG y PCR
4. Niveles de complemento C3, C4, CH50
5. Relación proteína al contado/creatinina puntual
6. Pruebas de autoanticuerpos

Se pueden utilizar los siguientes estudios de diagnóstico por imágenes complementarios para seguimiento de pacientes con LES sospechosa:

1. Radiografía de articulaciones
2. Radiografía torácica y tomografía computarizada torácica
3. ecocardiografía

4. Resonancia magnética/ RMN cerebral
5. Resonancia magnética cardíaca

Los procedimientos complementarios que se pueden realizar en pacientes con sospecha LES se incluyen los siguientes:

1. Artrocentesis
2. Punción lumbar
3. Biopsia renal⁵⁸

Los criterios para clasificar el Lupus Eritematoso Sistémico se realizan mediante la suma de puntos según los síntomas del paciente.

Tabla #1: Criterios para clasificar el Lupus Eritematoso Sistémico según clasificación ACR/EULAR 2019

Criterio de entrada	
Anticuerpos antinucleares positivos $\geq 1/80$ por inmunofluorescencia indirecta mediante sustrato de la línea celular HEp-2 (en cualquier momento)	
Dominios clínicos	Puntos
Constitucional	2
Fiebre	
Cutáneo	
Alopecia no cicatricial	2
Aftas orales	2
Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
Articular	
Sinovitis o dolor en ≥ 2 articulaciones con rigidez articular matutina > 30 min	6
Neurológico	
Delirium	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
Serositis	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
Hematológico	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Hemólisis autoinmunitaria	4
Renal	
Proteinuria > 0,5 mg/24 h	4
Nefritis lúpica clase II o V	8
Nefritis lúpica clase III o IV	10
Dominios inmunológicos	Puntos
Anticuerpos antifosfolípidicos	
Anticardiolipina a títulos medios o altos o anti- $\beta 2$ glucoproteína 1 o anticoagulante lúpico positivo	2
Complemento	
C3 bajo o C4 bajo	3
C3 bajo y C4 bajo	4
Anticuerpos	
Anti-ADNn	6
Anti-Sm	6

ACR: American College of Rheumatology («Colegio Americano de Reumatología»); EULAR: European League Against Rheumatism («Liga Europea de Reumatología»). Para clasificar a un paciente de lupus eritematoso sistémico se requiere al menos un criterio clínico y una puntuación ≥ 10 puntos.

Consideraciones:

La existencia de un criterio o manifestación clínica en al menos una ocasión durante la evolución clínica es suficiente para puntuar

Los criterios no tienen por qué ser simultáneos.

Dentro de cada dominio, solo se cuenta el criterio de mayor ponderación para la puntuación total.

Fuente: Narváez, J., Lupus eritematoso sistémico *Medicina Clínica*, 155(11),.2020)

IV 2.1.2.6 Medición de actividad de Lupus Eritematoso Sistémico

IV.2.1.2.6.7 SELENA- SLEDAI

El SELENA- SLEDAI (Seguridad de los estrógenos en la Evaluación Nacional de Lupus Eritematoso-índice de actividad del lupus eritematoso sistémico), es una versión modificada de SLEDAI, la cual fue diseñada para evaluar el uso de estrógenos y progesterona en mujeres con LES. Es un índice global que evalúa la actividad de la enfermedad en los últimos 10 días y se compone de 24 ítems que recoge manifestaciones específicas en 9 órganos o sistemas con una puntuación máxima de 105. Este instrumento contiene una revisión por sistemas (examen físico, interrogatorio y pruebas de laboratorio) y determina con cierta certeza el grado de actividad o la intensidad del brote de la enfermedad lúpica en un momento dado, que precisa manifestarse al menos 10 días antes de su realización

La aplicación de este instrumento es relativamente fácil, sólo se requiere reconocer y manejar adecuadamente los acápites contenidos. Implica la valoración y realización de exámenes por más de una especialidad, así como datos de laboratorio. La actividad leve o inactiva muestra una puntuación baja (principalmente en los parámetros 2 al 4, mientras que la actividad moderada fluctuará entre 4 y 8. Finalmente, una actividad severa o grave o un brote siempre mostrará uno de cualquiera de los parámetros de valor igual a 8 a 14 uno o más signos dentro de los acápites mayores, esto es 8, sitúa la enfermedad en un grado de severidad o brote, en tanto que 1 de 5 le cataloga como menor-moderada⁵⁹

IV 2.1.2.7 Diagnostico diferencial

- Pericarditis aguda
- Síndrome anti fosfolípidos (SAF)
- Enfermedad Hepatobiliar autoinmune
- Linfoma células B
- Fibromialgia
- Hepatitis C (HCV)
- Virus del Epstein-Barr (EBV) mononucleosis infecciosa
- Endocarditis infecciosa

- Enfermedad de Lyme
- Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)
- Poliomiositis
- Artritis reumatoide
- Escleroderma
- Síndrome de Sjögren
- Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo

IV 2.1.2.8 Tratamiento:

Un conjunto de medicamentos (aspirina [1948], prednisona [década de 1950], hidroxicloroquina [1955], y más recientemente belimumab [2011]) han recibido una aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos para el tratamiento del LES. Aunque muchos otros medicamentos (incluidos los medicamentos inmunosupresores) se utilizan para tratar el lupus, la escasez de medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos sugiere la importancia de una investigación científica en curso para comprender mejor la fisiopatología y las opciones óptimas de tratamiento farmacológico⁶⁰.

La hidroxicloroquina se ha utilizado durante más de medio siglo y es reconocida por sus beneficios cutáneos, articulares, hematológicos y renales (junto con otros inmunosupresores) es generalmente bien tolerada y debe recomendarse para la mayoría de las personas con LES. La dosis recomendada actual es inferior o igual a 5 mg/kg de peso real/d. No se recomienda exceder los 400 mg/d ⁶¹.

Algunos de los medicamentos inmunosupresores utilizados para tratar la LES incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metotrexato, leflunomida, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofetil. La elección de qué tratamiento farmacológico se basa en las manifestaciones de la enfermedad de la LES de la persona y sus comorbilidades⁶².

Tabla II: Nuevos tratamientos en el Lupus Eritematoso Sistémico

Tabla 3
Nuevos tratamientos evaluados en el lupus eritematoso sistémico

Fármaco	Diana	Ensayo clínico	Estado	Objetivo principal de eficacia conseguido
Rituximab	CD20	EXPLORER fase III LES activo LUNAR fase III nefritis lúpica	Finalizado Finalizado	No No
Ocrelizumab	CD20	BEGIN fase III LES activo BELONG fase III nefritis lúpica	Suspendido Suspendido por infecciones	
Obinituzumab	CD20	NCBILITY fase II nefritis lúpica	Finalizado	Sí
Epratuzumab	CD22	EMBLEM fase IIb LES activo FMBODY 1 y 2 fase III LES activo	Finalizado Finalizados	Sí No
Belimumab	B-AFF	BLISS-52 y 76 fase III LES activo BLISS-LN fase III nefritis lúpica	Finalizados Finalizado	Sí Sí
Tabalumab	B-AFF	ILLUMINATE-1 y 2 fase III LES activo	Finalizados	No
Blisibimodé	B-AFF	PEARL-1c fase IIb LES activo CHABLIS SC1 fase III LES activo	Finalizado Finalizado	No No
Atacicept	B-AFF y APRIL	ADDRESS II fase IIb LES activo	Finalizado	No
Abatacept	Coestimulación linfocitos T	NCT00119678 fase IIb LES activo ALLURE-3 fase III nefritis lúpica IM101-330 fase II artritis en LES	Finalizado Finalizado Selección	No No No
Dapirolizumab pegol	CD40L	NCT02804763 fase IIb LES activo	Finalizado	+/-
Sifalimumab	IFN- α	NCT01283139 fase IIb LES activo	Finalizado	No
Rontalizumab	IFN- α	ROSE fase II LES activo	Finalizado	No
Anifrolumab	IFN del tipo 1	MUSE fase IIb LES activo TULIP-1 fase III LES activo TULIP-2 fase III LES activo	Finalizado Finalizado Finalizado	Sí No Sí
Lupuzor (triglerimod)	Toxigénico	NCT01240694 fase IIb LES activo NCT02504645 fase III LES activo	Finalizado Finalizado	Sí No
Ustekinumab	IL-12/23	NCT02349061 fase IIa LES activo NCT03517722 fase III LES activo	Finalizado Selección	Sí
Baricitinib	JAK 1 y 2	NCT02708095 fase II LES activo BRAVE-1 y 2 fase III LES activo	Finalizado Selección	Sí
Voclosporina	Inhibidor de la calcineurina	AURORA fase III nefritis lúpica	Finalizado	Sí

APRIL: A proliferation-inducing ligand; B-AFF: B-cell Activating Factor, también llamado BLy5; IFN: interferón; IL: interleucina; JAK= janus cinasas; LES: lupus eritematoso sistémico.

Fuente: Narváez, J., Lupus eritematoso sistémico *Medicina Clínica*, 155(11),2020)

IV.2.1.2.9 Pronóstico y evolución de la enfermedad

A pesar de los avances en las opciones terapéuticas del LES y una mejor comprensión del proceso de la enfermedad, los pacientes con LES sufren de una morbilidad significativa y conllevan una alta mortalidad. Las tasas de supervivencia son del 85% al 90% durante los primeros 10 años. Las principales causas de mortalidad incluyen enfermedades cardiovasculares, infecciones y enfermedades renales. El diagnóstico precoz con terapia destinada a prevenir el daño de órganos, el seguimiento y la detección de pacientes para enfermedades cardiovasculares e infecciones con intervención temprana puede mejorar estos resultados⁶⁴.

IV.2.2.1 Fatiga

IV.2.2.2 Definición

El término "fatiga" se puede utilizar para describir la dificultad o incapacidad para iniciar la actividad (sensación subjetiva de debilidad); capacidad reducida para mantener la actividad (fatigabilidad fácil); o dificultad con la concentración, la memoria y la estabilidad emocional (fatiga mental)⁶⁵

IV.2.2.3 Etiología

Es multifactorial, la actividad física y obesidad se encuentran asociadas perceptiblemente a fatiga entre pacientes de LES. Una disminución de la permeabilidad de la membrana de los glóbulos rojos por depósitos de C4 asociado a C1q e IgG y sobre todo la producción del BLyS e IL-1B, reduce aún más su capacidad para fluir a través de pequeños capilares en el cerebro y el músculo⁶⁶.

Por lo tanto, el flujo defectuoso de oxígeno puede explicar en parte la fatiga crónica experimentada por los pacientes del LES. También se ha encontrado que las variables psicosociales tienen asociaciones convincentes con los niveles de fatiga⁶⁷

Además de la fatiga, la actividad de la enfermedad y los factores psicosociales se encuentran entre los predictores importantes de la mala calidad de vida en el LES⁶⁸.

IV.2.2.4 Medición de índice de fatiga

IV.2.2.4.5 FACIT-F

La escala de evaluación funcional de fatiga es una escala de 13 acápites que accede a la fatiga reportada y el impacto en sus actividades diarias y funciones. Fue desarrollada en la mitad de los 90 en virtud la creciente demanda de una evaluación más precisa de la fatiga asociada con anemia en pacientes con cáncer. Subsecuentemente a su desarrollo, ha sido empleada en más de 150 estudios publicados incluyendo más de 40,000 personas. Desde 1995, estudió grupos que han incluido pacientes con cáncer recibiendo quimioterapia y sin recibirla, sobrevivientes de cáncer y otros como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, psoriasis, escleroderma, sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ACV, VIH, Lupus Eritematoso sistémico, enfermedad renal crónica y enfermedad de Parkinson, así como en la población estadounidense en general. En todos los casos, la escala de fatiga ha sido validada y confiable.

La fatiga es un síntoma heterogeneo, subjetivo e individual que podemos medir con la escala FACIT-F, que evalúa el grado de fatiga abarcando un puntaje

desde 0-52 una puntuación alta es la mejor posible. Para el análisis de severidad Sanofi desarrolló una calculadora donde se emplean 4 grados: no fatiga o leve (40-52), moderado (27-39), severo (14-26) y fatiga extrema (0-13)^{69,70,71}

IV.2.2.5 Manejo de fatiga en LES

A pesar de ser el síntoma incapacitante más frecuente en el LES, hay pocos ensayos clínicos que hayan abordado el manejo farmacológico y no farmacológico de la fatiga. El beneficio del tratamiento farmacológico en la fatiga también es débil. Hay algunas pruebas de que la interrupción de la hidroxiclороquina produce un aumento de la fatiga. El papel de la dehidroepiandrosterona (DHEA) en pacientes de LES con fatiga, mostró resultados inconsistentes y el uso de DHEA es en gran parte limitada debido a los efectos secundarios incluyen acné, hirsutismo, aumento de peso y cambios menstruales. Belimumab mejoró la fatiga en los ensayos BLISS (Estudio de Belimumab en sujetos con lupus eritematoso sistémico) según lo evaluado.

Por la escala de Evaluación Funcional de la Fatiga de la Terapia de Enfermedades Crónicas. Se observó una mejoría en la calidad de vida medida por la encuesta short form-36 en un ensayo de control aleatorio de epratuzumab en pacientes con LES. Desafortunadamente, el alto costo y los posibles efectos secundarios de estos nuevos agentes biológicos limitan su uso para el tratamiento exclusivo de la fatiga en el LES.

V. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Lupus Eritematoso Sistémico	Enfermedad multisistémica crónica autoinmune, de causa no esclarecida que se caracteriza por una amplia variedad de manifestaciones clínicas, producción de autoanticuerpos ⁶⁹ y a la formación de múltiples inmunocomplejos que median respuestas inflamatorias al depositarse en diversos órganos y tejidos.	Criterios del EULAR/ACR 2019	Numérica
Fatiga	Síntoma de cansancio físico y mental o dificultad para iniciar o mantener actividad física o mental de manera voluntaria. Accede a la fatiga reportada y el impacto en sus actividades diarias y funciones en 13 ítems	FACIT F	Ordinal
Índice de actividad lúpica según SELENA/SLEDAI	índice global que evalúa la actividad de la enfermedad en los últimos 10 días	-Leve -Moderado -Severo	Ordinal
Edad del paciente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos	Numérico
Sexo del paciente	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Ocupación	Trabajo, empleo, actividad, lo que le demanda cierto tiempo	Ama de casa Ingeniero Chofer Medico Arquitecto	Nominal
Procedencia	Área geográfica donde el paciente reside actualmente	Rural Urbano	Nominal

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

VI.1 Tipo de estudio

Se llevará a cabo un estudio descriptivo, observacional, transversal y prospectivo con el objetivo de determinar la relación entre la fatiga y la actividad del LES mediante el uso de la escala de fatiga severa (FACIT) en pacientes que asisten a la consulta de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini en periodo Septiembre 2021- febrero 2022.

VI.2 Área de estudio

El estudio tendrá lugar en la consulta del servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, por remodelación de este, actualmente está funcionando en el Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavarez (INCART) ubicado en av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón, Santo Domingo 10105, 5to piso (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



VI.3 Universo

El universo estará representado por los pacientes diagnosticados con LES que acuden a la consulta de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, en el periodo Septiembre 2021-febrero 2022.

VI.4 Muestra

La muestra estará conformada por el conjunto de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Se realizará un muestreo probabilístico a partir de la población con LES diagnosticados en el año pasado los cuales fueron 35 pacientes:

$$n = \frac{z^2(p \cdot q)}{e^2 + \frac{z^2(p \cdot q)}{N}}$$

Dónde:

n= Tamaño de la muestra 139 pacientes

N= Población pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (215 pacientes)

Z= Nivel de confianza (utilizando un 95% equivalente a 1.96).

p= Probabilidad a favor

q= probabilidad en contra

e= Error de la muestra (utilizando un 5% equivalente a 0.050).

VI.5 criterios

VI.5.1 De inclusión

1. Adulto (> 18 años).
2. Ambos sexos.
3. Pacientes con diagnóstico de LES que cumplan con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2019.
4. Paciente con disposición de llenar la prueba.
5. Pacientes que firmen el consentimiento informado.

VI.5.2 De exclusión

1. Pacientes que tengan condición psiquiátrica
2. Pacientes que no tengan condición de llenar la prueba
3. Pacientes que se encuentren en terapia de electroconvulsiva
4. Pacientes que se encuentren en una condición de déficit neurológico
5. Barrera del idioma
6. Pacientes que no sepan leer ni escribir.

VI.7 Procedimiento

Se sometió el anteproyecto en la unidad de investigación de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), y a la unidad de enseñanza del Hospital Docente Padre Billini, para su revisión y aceptación, aprobado este proceso, se procedió a desarrollar la encuesta/entrevista.

Se asistió a la consulta de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini, con los instrumentos de recolección de datos, allí se identificaron a los pacientes que fueron aptos para ser parte del estudio basándonos en los criterios de inclusión y exclusión, se les abordó informándoles acerca del estudio, sus objetivos, ventajas y aportes.

Los instrumentos de recolección de datos fueron llenados a través de una encuesta entrevista sometida por los sustentantes al paciente. Se entregó al paciente un consentimiento informado, el cual leyó y firmó aceptando participar. Una vez firmado el consentimiento los sustentantes procedieron a asistir al paciente al llenado de la misma.

VI.8 Tabulación

Los datos obtenidos fueron tabulados a través de programas computarizados como Microsoft Excel.

VI.9 Análisis

Los datos obtenidos fueron analizados en frecuencia simple.

VI.10 Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki⁷⁴ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)⁷⁵. El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a revisión a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Hospital Docente Padre Billini, cuya aprobación es el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud. Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por los investigadores. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas. Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos serán protegidos en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto del presente trabajo de grado, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

Cuadro 1. Edad de pacientes con LES del servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini. Septiembre 2021- febrero 2022.

Edad (años)	Frecuencia	%
18-29	23	16.55
30-39	41	29.50
40-49	39	29.06
50-59	33	23.74
≥60	3	2.16
Total	139	100

Fuente: instrumento de recolección de datos

En este cuadro podemos notar que el rango de edad predominante fueron los menores de 50 años sumando 74.29 por ciento, la población con edad en menor rango fueron los mayores de 60 años con 2.14 por ciento.

Cuadro 2. Sexo de pacientes con LES. Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini. Septiembre 2021- Febrero 2022.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	134	96.40
Masculino	5	3.60
Total	139	100

Fuente: instrumento de recolección de datos

En este cuadro se puede observar que la población más frecuente en este estudio es la del sexo femenino con 96.40 por ciento superando a la del sexo masculino que representó 3.60 por ciento.

Cuadro 3. Área geográfica de pacientes con LES del Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini. Septiembre 2021- Febrero 2022.

Zona geográfica	Frecuencia	%
Urbana	84	60.39
Rural	55	39.57
Total	139	100

Fuente: instrumento de recolección de datos

En cuanto al área geográfica, los pacientes que residen en una zona urbana representan un 60.39 por ciento superando a la zona rural la cual estiman un 39.57 por ciento.

Cuadro 4. Ocupación de pacientes con LES del Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini. Septiembre 2021- Febrero 2022.

OCUPACIÓN	FRECUENCIA	%
AMA DE CASA	51	36.69
COMERCIANTE	26	18.71
ESTUDIANTE	24	17.27
ASISTENTE	7	5.04
SECRETARIA	7	5.04
MAESTRA	5	3.60
PSICOLOGA	5	3.60
INGENIERA	2	1.44
CONTADORA	2	1.44
ABOGADA	2	0.72

PERIODISTA	1	0.72
ENFERMERA	1	0.72
INGENIERO	1	0.72
FOTROGRAFA	1	0.72
TOTAL	139	100

Fuente: instrumento de recolección de datos

En cuanto a la ocupación, se puede notar que la mayoría de la población tiene como ocupación ama de casa representando el 36.69 por ciento, siguiendo la ocupación de comerciante con 18.71 por ciento luego la de estudiante con 17.27 por ciento, en menos proporción se encuentran las ocupaciones de periodista, enfermera, ingeniero y fotógrafa estimando 0.72 por ciento respectivamente.

Cuadro 5. Grado de fatiga según FACIT-F en pacientes con LES del servicio de reumatología del hospital Docente Padre Billini. Septiembre 2021- Febrero 2022.

FACIT-F	FRECUENCIA	%
NO FATIGA	70	50.36
MODERADA	47	33.81
SEVERA	21	15.11
EXTREMA	1	0.72
TOTAL	139	100

Fuente: instrumento de recolección de datos

En el cuadro 5, se puede observar que el 50.36 por ciento no presenta fatiga siguiendo la fatiga moderada con 33.81 por ciento, siguiendo a la fatiga severa con 15.11 por ciento y menor porcentaje con 0.72 por ciento, la fatiga extrema.

Cuadro 6. Actividad lúpica con la escala SLEDAI en pacientes del servicio de reumatología del hospital. Docente Padre Billini. Septiembre 2021- Febrero 2022.

SLEDAI	FRECUENCIA	%
INACTIVO- LEVE	90	64.75
MODERADA-SEVERO	49	35.25
TOTAL	139	100

Fuente: instrumento de recolección de datos

En el cuadro 6, se observa que el 60.75 por ciento presenta una actividad de la enfermedad inactiva-leve y en menor proporción la actividad moderada-severa con 35.25 por ciento de los pacientes.

Cuadro 7. Comparación de la fatiga según test de FACIT-F con la actividad de la enfermedad según SLEDAI en Servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini. Septiembre 2021- Febrero 2022.

SLEDAI	INACTIVO- LEVE	MODERADO-SEVERO	TOTAL DE FATIGA
FACIT-F			
NO FATIGA	49 (35.25%)	21 (15.11%)	71(50.36%)
MODERADO	28 (20.14%)	19 (13.67%)	47 (33.81%)
SEVERO	13 (9.35%)	8 (5.76%)	21(15.11%)
EXTREMA	0	1 (0.72%)	1 (0.72%)
TOTAL DE ACTIVIDAD	90 (64.75%)	49 (35.25%)	139 (100%)

Fuente: instrumento de recolección de datos

En este cuadro notamos que los pacientes que experimentan una actividad de la enfermedad inactiva-leve según SLEDAI no presenta fatiga representando el 35.25 por ciento de los pacientes, 15.11 por ciento con actividad moderado-severo no presentaba fatiga.

Cuadro 8. Tiempo de evolución de la enfermedad relacionado con el grado de fatiga según FACIT-F en pacientes con LES del servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini. Septiembre 2021- Febrero 2022.

FACIT F	NO FATIGA	MODERADO	SEVERO	EXTREMO	TOTAL
DURACION LES					
>5 AÑOS	57(41.01%)	21 (15.11%)	8 (5.76%)	0	86 (61.87%)
1-5 AÑOS	13 (9.35%)	23 (16.55%)	10 (7.19%)	0	46 (33.09%)
<1 AÑO	0	3 (2.16%)	3 (2.16%)	1(0.72%)	7 (5.04%)
TOTAL	70 (50.36%)	47 (33.81%)	21 (15.11%)	1 (0.72%)	139

Fuente: instrumento de recolección de datos

En el cuadro 8, la relación de no fatiga con el tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 5 años corresponde a el 41.01 por ciento de los pacientes, a su vez, aquellos pacientes que presentaban fatiga extrema que estiman el 0.72 por ciento de los pacientes, tenían un tiempo de evolución menor a un año.

V. DISCUSIÓN

El Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, en donde se produce una alteración de la respuesta inmunológica y una producción de auto anticuerpos dirigidos a antígenos celulares¹. Por esta razón, los síntomas constitucionales son muy comunes en el lupus eritematoso sistémico (LES), pero bastante inespecíficos; por lo tanto, no se tienen en cuenta en los criterios de clasificación²

Corroborando con el estudio de GLADEL (grupo latinoamericano de estudio de Lupus) que arrojo que en Latinoamérica la ratio femenina: masculino en la cohorte fue 9:1³⁹, lo que coincidió con esta investigación donde el 96.40 por ciento de la población fueron sujetos del sexo femenino.

La ocupación predominante de los pacientes fue de ama de casa con un 36.69 por ciento seguida por la de comerciante con un 18.71 por ciento. Se encontró que un 60.39 por ciento de la población en esta investigación pertenece a la zona urbana.

La fatiga es la queja más común, ocurre del 80 al 100 por ciento de los pacientes, y a veces puede ser incapacitante⁴¹, en nuestro estudio se utilizó el test FACIT-F donde el grado de fatiga, es decir, una puntuación elevada no descarta la ausencia de la misma, en este estudio se observó que un 50.36 por ciento de los pacientes presentó no fatiga seguido de un 33.81 por ciento que reportó fatiga moderada.

Realizando una comparación entre la fatiga y la actividad de la enfermedad encontramos que solo un 5.76 por ciento de los que presentaban una actividad moderada-severa de la enfermedad según SLEDAI presentaron fatiga severa y un 15.11 por ciento de estos presentaron no fatiga concordando con el estudio de Elefante-Tani et al, en el año 2020 donde se obtuvo como resultado que la fatiga en los pacientes con Lupus tiene un impacto negativo en la calidad de vida y la percepción del paciente en relación con la carga de la enfermedad, mientras que la fatiga aparece independientemente de la actividad de la enfermedad, los porcentajes obtenidos aunque se aproximan o pudiesen parecer que guardan cierta relación no se considera un porcentaje confiable para establecer una relación de la misma.

En cuanto al tiempo de evolución, la mayor parte de nuestra población un 61.87 por ciento tenía más de 5 años con diagnóstico de LES y un 41.01 por ciento de estos no presentaba fatiga, donde se puede observar que un tiempo de evolución mayor representa menos fatiga.

VI. CONCLUSIONES

1. Se obtuvo muestra 140 pacientes con LES, 50.36 por ciento no presentó fatiga, un 33.81 por ciento fatiga moderada, 15.11 por ciento fatiga severa y 0.72 por ciento fatiga extrema.
2. El sexo predominante entre los pacientes con LES fue el femenino con una frecuencia de 134 pacientes equivalente al 96.40 por ciento.
3. El rango de edad entre los pacientes con LES que experimentan fatiga mas frecuente fueron los menores de 50 años sumando un 74.29 por ciento, y con menor frecuencia >60 con 3 que es igual a un 2.16 por ciento.
4. La ocupación de los pacientes con LES que experimentan fatiga mas frecuente fue la de ama de casa con un total de 51 (36.69 por ciento) seguido por el de comerciante con 26 (18.71 por ciento).
5. El tiempo de diagnóstico más frecuente fue mayor de 5 años para una frecuencia de 86 (61.87 por ciento), seguido por el rango de 1-5 años con un total de 46 pacientes (33.09 por ciento) y finalmente menor a un año con 7 pacientes que equivale a 5.04 por ciento.
6. Con relación a nivel de actividad de la enfermedad (LES) los pacientes en el rango de inactivo-leve fue el de mayor frecuencia para un total de 90 (64.75 por ciento) seguido por moderado-severo 49 (35.25 por ciento)
7. La escala de FACIT-F arrojó una frecuencia de 70 pacientes con no fatga correspondiente a un 50.36 por ciento, 47 con fatiga moderada (33.81 por

ciento), 21 pacientes (15.11 por ciento) con fatiga severa, un paciente con fatiga extrema representando un 0.72%.

8. Cuando se realizó la relación entre la escala de fatiga y la actividad, notamos que en 49 pacientes (35.25 por ciento) con presentaron un Facit-F con actividad inactiva-leve mientras que 8 pacientes (5.76 por ciento) con fatiga severa presentaron un FACIT-F severo.

VII. RECOMENDACIONES

- Incentivar la realización de estudios prospectivos de larga duración para el seguimiento de la fatiga y análisis en conjunto, donde se evalúen variables como la depresión, actividad física y la presencia de comorbilidades como la depresión, la fibromialgia e infección por virus COVID-19
- Estimular la relación de escala de fatiga en el seguimiento continuo de pacientes con LES
- Proporcionar al paciente con LES un equipo multidisciplinario donde se pueda manejar la fatiga desde un punto de vista psicológico y funcional, en áreas en la cual el paciente con LES, que presente una fatiga extrema, pueda ser funcional.
- Realizar estudios prospectivos para correlacionar el índice de fatiga a trastornos cognitivos.
- Realizar estudios con nuevos biomarcadores donde se puedan sugerir causas de fatiga.

VIII. REFERENCIAS

1. González Jiménez, D., Mejía Bonilla, S. and Cruz Fallas, M., 2021. Lupus eritematoso sistémico. *Revista Medica Sinergia*, 6(1), p.e630.
2. Urowitz MB, Gladman DD, TOM BDM, et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:2152–8.
3. Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg DA, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2012;21(5):465–76.
4. Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria for Fatigue. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2007; 57 (8): 1348–1357.
5. Raymond, K., Park, J., Joshi, A.V. et al. Patient Experience With Fatigue and Qualitative Interview-Based Evidence of Content Validation of The FACIT-Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther* (2021)
6. Elefante, E., Tani, C., Stagnaro, C., et al. Impact of fatigue on health-related quality of life and illness perception in a monocentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *RMD Open*, 2020 6(1), p.e001133.
7. Laurent Arnaud, Philippe Mertz, Zahir Amoura et al Patterns of fatigue and association with disease activity and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, 2020, keaa671,
8. Moazzami M, Strand V, Su J, Touma Z. Dual trajectories of fatigue and disease activity in an inception cohort of adults with systemic lupus erythematosus over 10 years. *Lupus*. 2021 Apr;30(4):578-586. doi: 10.1177/0961203320983892. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33413006.
9. Donald Jr . The lupus encyclopedia: a comprehensive guide for patients and families. Johns Hopkins University Press; 2014.
10. Bateman TA. Practical synopsis of cutaneous diseases, according to the arrangements of Dr. Willan. 8th ed. London: Longman, Rees, Orme, Brown, Green and Longman; 1936.
11. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus, from Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14:1–14.
12. Cazenave PLA, Schedel HE. Manual of the diseases of the skin. Burgess (trans). London: Henry Renshaw; 1852.
13. Hargraves MM. Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clinic Proc* 1969;44:579–99.

14. Konya, C., & Paz, Z.. History of Systemic Lupus Erythematosus. *Systemic Lupus Erythematosus* (2016) , 3–5. doi:10.1016/b978-0-12-801917-7.00001-2
15. Hench PS. The reversibility of certain rheumatic and non-rheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. *Ann Intern Med* 1952;36:1–38.
16. Galindo, M., Molina, R. and Álvarez, J.,. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2017 12(25), pp.1429-1439.
17. Bermúdez MWM, Vizcaino LY, Bermúdez MWA. Lupus eritematoso sistémico. *Acta Med Cent.* 2017;11(1):82-95.
18. Alperi López, M., n.d. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. 6th ed. Madrid: Elseiver, pp.328-330.
19. Alperi López, M., n.d. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. 6th ed. Madrid: Elseiver, pp.330-332.
20. Firestein, G.,. Kelley y Firestein, tratado de reumatología. 2018 10th ed. Barcelona: Elsevier, p.1331.
21. Kwon, Y., Chun, S., Kim, K. y Mak, A., 2019. Actualización sobre la genética del lupus sistémico Erythematosus: Estudios de asociación en todo el genoma y más allá. *Celdas*, 8(10), p.1180.
22. Firestein, G., 2018. Kelley y Firestein, tratado de reumatología. 10th ed. Barcelona: Elsevier, p.1331-1334
23. Sparks JA, Costenbader KH. Genetics, environment, and gene-environment interactions in the development of systemic rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(4):637-57.
24. Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1168-74.
25. Moon UY, Park SJ, Oh ST, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther* 2004;6(4):R295-302.
26. Poole BD, Templeton AK, Guthridge JM, et al. Aberrant Epstein- Barr viral infection in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009;8(4):337-42.
27. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a metaanalysis. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):849-57
28. Günther C, Kind B, Reijns MA, et al. Defective removal of ribonucleotides from DNA promotes systemic autoimmunity. *J Clin Invest* 2015; 125:413-24.

29. Bartels, C. and Muller, D., 2020. *Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology*. [INTERNET] Emedicine.medscape.com Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/332244-overview#a5>
30. Lupus Foundation of America. Understanding lupus. [INTERNET] Disponible en: https://www.lupus.org/understanding-lupus?utm_expid=.7AO1HbsrR9KO2Z8jF1HYTw.1&utm_referrer=. 2020
31. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan. 58(1):15-25.
32. Balluz L, Philen R, Ortega L, Rosales C, Brock J, Barr D, et al. Investigation of systemic lupus erythematosus in Nogales, Arizona. *Am J Epidemiol*. 2001 Dec 1. 154(11):1029-36.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Systemic lupus erythematosus (SLE). Available at <https://www.cdc.gov/lupus/facts/detailed.html>. October 17, 2018.
34. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb. 66 (2):369-78. [Medline].
35. Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan. 42(1):46-50.
36. Symmons DP. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus*. 1995 Jun. 4(3):176-8.
37. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb. 64(2):159-68.
38. Dillon S, Aggarwal R, Harding JW, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) among men with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr*. 2011 Jun. 100(6):819-23
39. Pons-Estel, G., Catoggio, L., Cardiel, M. et al., 2015. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*, 24(6), pp.536-545.
40. Pons-Estel, G., Catoggio, L., Cardiel, M. et al., 2015. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus*, 24(6)pp.2-7.
41. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus *DP Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(11):1249.
42. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000

- patients. Cervera R, Khamashta et al, European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus Medicine (Baltimore). 2003;82(5):299.
43. Massarotti, E., 2021. *UpToDate*. [INTERNET] Uptodate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/gastrointestinal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?topicRef=4668&source=see_link#H742100>
 44. Wallace, D, Gladman, D., 2021. Clinical manifestations and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. *UpToDate*,.
 45. Gelfand, J. and Yazdany, J., 2021. *UpToDate*. [online] Uptodate.com. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/neurologic-and-neuropsychiatric-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?topicRef=4668&source=see_link#H510110134> [Accessed 5 June 2021].
 46. Romero, J., Garcia, I. and Sánchez, J., 2009. Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus and Other Autoimmune Diseases of Recent Onset. *The Journal of Rheumatology*, 36(1), pp.68-75.
 47. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, ViláLM, Reveille JD, Alarcón GS *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48(5):542-5. Epub 2009 Feb 20.
 48. Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari . Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus *M Autoimmun Rev*. 2013 May;12(7):784-91. Epub 2013 Feb 24.
 49. Diagnostic algorithm for Raynaud's phenomenon and vascular skin lesions in systemic lupus erythematosus. Richter JG, Sander O, Schneider M, Klein-Weigel P *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1087-95.
 50. Miner, J. and Kim, A.,. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2014 40(1), pp.51-60.
 51. Barile-Fabris L, Hernández-Cabrera MF, Barragan-Garfias JA Vasculitis in systemic lupus erythematosus *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(9):440.
 52. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P et al Vasculitis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(2):95.
 53. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):135
 54. Merola, J., 2021. *Overview of cutaneous lupus erythematosus*. *UpToDate*. [INTERNET] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/gastrointestinal-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus?topicRef=4668&source=see_link

55. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. Tian XP, Zhang X *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2971.
56. Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., ... Kamen, D. L. Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Arthritis & Rheumatology. doi:10.1002/art.40930
57. Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., ... Kamen, D. L. Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Arthritis & Rheumatology. doi:10.1002/art.40930
58. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug. 64(8):2677-86.
59. Narváez, J., 2020. Lupus eritematoso sistémico 2020. *Medicina Clínica*, 155(11), pp.494-501.
60. Miniño, M., 2008 *Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología*. [INTERNET] disponible en: [www.Medigraphic.com](https://www.medigraphic.com).
<<https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2008/rmd081d.pdf>>.
61. Smith, B., 2021. Systemic Lupus Erythematosus. *Physician Assistant Clinics*, 6(1), pp.61-73.
62. Smith, B., 2021. Systemic Lupus Erythematosus. *Physician Assistant Clinics*, 6(1), pp.61-73.
63. Narváez, J., 2020. Lupus eritematoso sistémico 2020. *Medicina Clínica*, 155(11), pp.494-501.
64. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, et al. Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *StatPearls*.2020.
65. Fosnocht, K. and Ende, J., 2021. *Approach to the adult patient with fatigue*. [INTERNET] Uptodate.com. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-fatigue?search=%20fatigue&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>
66. Omdal R, Waterloo K, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: the psychosocial aspects. *J Rheumatol* 2003;30(2):283–7.
67. Sazliyana, S. and Gordon, C., 2021. *Systemic Lupus Erythematosus*. 2nd ed. Oxford: Elseiver, pp.351.
68. Sazliyana, S. and Gordon, C., 2021. *Systemic Lupus Erythematosus*. 2nd ed. Oxford: Elseiver, pp.352.
69. Galindo, M., Molina, R. and Álvarez, J., 2017. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas

- diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(25), pp.1429-1439.
70. Wagan AA, Raheem A, Bhatti A, Zafar T. Fatigue assessment by FACIT-F scale in Pakistani cohort with Rheumatoid Arthritis (FAF-RA) study. *Pak J Med Sci*. 2021;37
71. Hammam N, Gamal RM, Rashed AM, Elfetoh NA, Mosad E, Khedr EM. Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients: Association With Sleep Quality, Mood Status, and Disease Activity. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Sep-Oct;16(5 Pt 1):339-344.
72. James K, Al-Ali S, Tarn J, Cockell SJ, Gillespie CS, Hindmarsh V, et al. (2015) A Transcriptional Signature of Fatigue Derived from Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *PLoS ONE*.
73. Hammam N, Gamal RM, Rashed AM, Elfetoh NA, Mosad E, Khedr EM. Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients: Association With Sleep Quality, Mood Status, and Disease Activity. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Sep-Oct;16(5 Pt 1):339-344.
74. Bermúdez MWM, Vizcaino LY, Bermúdez MWA. Lupus eritematoso sistémico. *Acta Med Cent*. 2017;11(1):82-95.
75. Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg DA, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2012;21(5):465–76.
76. Emedicine.medscape.com. 2014. *C-Reactive Protein: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels*. [online] Available at: <<https://emedicine.medscape.com/article/2086909-overview>> [Accessed 5 July 2021].
77. Emedicine.medscape.com. 2019. *Erythrocyte Sedimentation Rate: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels*. [online] Available at: <<https://emedicine.medscape.com/article/2085201-overview>> [Accessed 5 July 2021].
78. Manzini J. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioeth*. 2015;VI(2):321.
79. international Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.

IX. ANEXOS

VIII.1 cronograma

Variables	Tiempo (2021)
Selección del tema	Febrero
Búsqueda de referencias	Abril-Mayo
Elaboración del anteproyecto	Abril-Junio
Sometimiento y aprobación	Julio-agosto
Ejecución de las encuestas	
Tabulación y análisis de la información	Septiembre- Febrero 2022
Redacción del informe	
Revisión del informe	
Encuadernación	
Presentación	Abril (2022)

VIII.2 Consentimiento Informado

Relación entre la escala de fatiga severa y actividad de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes del Hospital Docente Padre Billini en periodo Septiembre 2021-febrero 2022.

Consentimiento Informado para Participantes de Investigación.

El propósito de esta investigación es el de recopilar información para valorar la fatiga en pacientes diagnosticados con Lupus Eritematoso Sistémico.

Si usted accede a participar en esta investigación, se le pedirá responder preguntas de 2 cuestionarios. Esto tomará aproximadamente 10 minutos de su tiempo.

Completar el cuestionario no conlleva ningún riesgo.

Usted no recibirá ningún beneficio personal al participar de esta investigación y la información recopilada puede ayudar a otras personas en el futuro.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información recopilada será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parece incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Desde ya le agradecemos su participación.

Firma del participante _____ Fecha _____

Investigadores principales: Alejandra Vanessa Ruiz Cruz y Manauris Andrés Montero Pérez de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).
Representante: Roberto Muñoz Louis, jefe del departamento de Reumatología y coordinador de residencia.

VIII.3 Instrumento de recolección de datos

Relación entre la escala de fatiga severa y actividad de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes del Hospital Docente Padre Billini periodo Septiembre 2021-febrero 2022.

Encuesta No. _____ **No. de record:** _____ **Fecha:** / /

1. Variables sociodemográficas:

Sexo del paciente: Femenino Masculino

Edad:

18-29 30-39 40-49 50-59 ≥60

Área geográfica: Rural Urbana Sector: _____

Ocupación:

2. Actividad de la enfermedad: Inactiva Leve Moderada Severa

3. Test FACIT-F: ___ Puntos

4. Test FACIT-F: Leve Moderada Severo Extrema

Escala FACIT de fatiga (Versión 4)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. **Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 28 días.**

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
H17	Me siento agotado(a)	0	1	2	3	4
H1 I2	Siento debilidad en todo el cuerpo	0	1	2	3	4
An1	Me siento decaído(a).....	0	1	2	3	4
An2	Me siento cansado(a).....	0	1	2	3	4
An3	Tengo dificultad para <u>comenzar</u> las cosas porque estoy cansado(a)	0	1	2	3	4
An4	Tengo dificultad para <u>terminar</u> las cosas porque estoy cansado(a)	0	1	2	3	4
An5	Tengo energía.....	0	1	2	3	4
An7	Soy capaz de hacer mis actividades habituales (trabajar, ir a la escuela, hacer las compras)	0	1	2	3	4
An8	Necesito dormir durante el día	0	1	2	3	4
An I2	Estoy demasiado cansado(a) para comer	0	1	2	3	4
An I4	Necesito ayuda para hacer mis actividades habituales	0	1	2	3	4
An I5	Estoy frustrado(a) porque estoy demasiado cansado(a) para hacer las cosas que quiero hacer	0	1	2	3	4
An I6	Tengo que limitar mis actividades sociales debido al cansancio	0	1	2	3	4

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: SLEDAI
 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ___/___/___

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Fricosis	Habilidad alterada para la función diaria de bido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I, renal y fármacos.
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o sueño matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citóides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la corooides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Atl. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos peritúngueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Puria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.
PUNTAJACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

VIII.4 Costo y recursos

IX.4.1. Humanos			
-Dos sustentantes			
-Dos asesores (Metodológico y clínico)			
-Personas que participaron en el estudio			
IX.4.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel Bond 20 (8 1/2x11)	2 paquetes	220.00 DOP	440.00 DOP
Lápices	1 paquete	50.00 DOP	50.00 DOP
Borras	5 unidades	3.00 DOP	15.00 DOP
Bolígrafos	1 paquete	70.00 DOP	70.00 DOP
Computador: MacBook air Retina, 13-inch, 2018	1 unidad	32,851.00 DOP	38,941.49 DOP
Cartuchos Epson 100 ml	4 unidades	917.00 DOP	917.00 DOP
IX.4.3 Información			
Libros	3 unidades	0.00 DOP	0.00 DOP
Revistas	30	0.00 DOP	0.00 DOP
UpToDate	Una suscripción por 1 año	7,481.4 DOP	7,481.4 DOP
TEST FACIT-F traducida al español	Licencia de 6 meses	0.00 DOP	0.00 DOP
Pruebas de seguimiento	Hemograma, PCR, VSG, C3, C4, examen de orina	0.00 DOP	0.00 DOP
IX.4.4. Económicos			
Encuadernación	6 cuadernos	150.00 DOP	900.00 DOP
Papelería (copias)	600 copias	1.00 DOP	600.00 DOP
Transporte			10,000 DOP
Inscripción trabajo de grado	2 sustentantes	15,000 DOP	30,000 DOP
Presentacion de trabajo de grado	2 sustentantes	15,000 DOP	30,000 DOP
Subtotal			
		TOTAL	\$135,854DOP

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por los sustentantes

VIII.5 Evaluación

Sustentantes:

Alejandra Vanessa Ruiz Cruz

Manauris Andrés Montero Perez

Asesores:

Dr. Roberto Muñoz Louis
Asesor Clínico

Dra. Edelmira Espailat
Asesora metodológica

Jurado:

Autoridades:

Dra. Claudia Maria Scharf

Dr. William Duke

Directora Escuela de Medicina

Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____

