

Ministerio de Salud Pública  
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana  
Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

**Indicadores pronósticos para la atención integral al paciente  
con  
Lupus Eritematoso Sistémico**

Tesis presentada en opción del grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Miguel Hernán Estévez del Toro  
Especialista de II Grado en Reumatología  
Profesor Auxiliar

Tutor: DrC Medicas Héctor Rodríguez Silva  
Profesor Titular

Ciudad de La Habana  
2010

Ministerio de Salud Pública  
Instituto Superior de Ciencias Medicas de La Habana  
Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Indicadores pronósticos para la atención integral al paciente con  
Lupus Eritematoso Sistémico

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Medicas

Autor: Dr. Miguel Hernán Estévez del Toro

Tutor: Dr C Medicas Héctor Rodríguez Silva

Asesoras: Dra C Medicas Rosa Jiménez Paneque  
Dra. Jacinta Otero Iglesias

Ciudad de La Habana  
2010

## **Dedicatoria**

A Migue que me motiva a superarme diariamente.

A Araceli por ser la impulsora fundamental de todos los trabajos realizados en mi vida profesional, no solo de esta obra.

A mis padres que supieron guiarme desde el principio.

## **Agradecimientos**

A mis pacientes y sus familiares que confiaron en atenderse conmigo, sin ellos no hubiera sido posible el trabajo.

Al Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras el cual me ha brindado todas las posibilidades para formarme como profesional.

A mis profesores y maestros, que me han apoyado en todos estos años y me han permitido estar cerca de ellos.

A mi tutor, el profesor Héctor Rodríguez Silva por su atención tanto en mi formación como en la realización de este trabajo.

A las asesoras, las Dras. Rosa Jiménez y Jacinta Otero por su imprescindible ayuda.

A los compañeros de trabajo y a mis residentes que son parte fundamental de esta obra.

## SINTESIS

El Lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune sistémica y crónica lo que le confiere complejidad diagnóstica y terapéutica. La identificación de indicadores pronósticos permite mejorar la atención integral al paciente. Mantiene una morbimortalidad elevada aunque la supervivencia se ha incrementado, muchos sufren de daño y de disminución de su calidad de vida, El estudio incluyó tres momentos investigativos para precisar los indicadores asociados al daño, la supervivencia y la calidad de vida, con diseños de estudio observacional retrospectivo, longitudinal prospectivo y descriptivo y muestras de 80, 244 y 150 pacientes respectivamente. Los indicadores pronósticos más significativos asociados con la presencia de daño fueron el tiempo de evolución de la enfermedad, existencia de leucopenia al inicio de ésta, y la dosis y el tiempo de tratamiento con prednisona. Asociados a disminución de la supervivencia: la trombocitopenia, el deterioro de la función renal y los niveles bajos de fracciones del complemento, mientras que a disminución de la calidad de vida fueron la edad, la sintomatología osteomioarticular la actividad y el daño de la enfermedad .Los resultados, propios del contexto cubano, aportan elementos que facilitarán la atención integral del paciente con LES en las unidades del sistema nacional de salud.

## INDICE

	Pag
Introducción.....	1
Problema.....	6
Hipótesis.....	6
Objetivos.....	7
Pacientes y métodos.....	7
Cuerpo de la tesis	
Capitulo I	
Daño en pacientes con lupus eritematoso sistémico.....	12
Capitulo II	
Supervivencia en pacientes con lupus eritematoso sistémico.....	32
Capitulo III	
Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con lupus eritematoso sistémico.....	51
Discusión General.....	91
Conclusiones.....	100
Recomendaciones.....	101
Referencias Bibliográficas	
Anexos	

**1Introducción:**

El estado cubano ha colocado en lugar de privilegio la atención a la salud del hombre, y por tanto a la búsqueda de una elevada calidad de vida. Con ello ha quedado planteado como un objetivo estratégico en el Sistema de Salud Pública la disminución de las causas de morbilidad y mortalidad, así como los daños que determinan algunas enfermedades en la población (1).

No cabe duda que esta perspectiva deja focalizadas a las enfermedades crónicas no trasmisibles, dentro de las cuales se considera al Lupus Eritematoso Sistémico (LES) como una de las más complejas (2, 3, 4, 5).

El LES es una enfermedad de etiología multifactorial y patogenia autoinmune caracterizada por inflamación y la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA). Cualquier órgano puede ser dañado (6), sin embargo, los más afectados suelen ser: piel, mucosas, articulaciones, músculos, riñón y sistema nervioso central (S. N. C.) (7).

Una mirada a las tasas mundiales de incidencia y prevalencia de esta enfermedad permite corroborar una gran variabilidad en ellas según las distintas zonas geográficas (7).

La tasa de incidencia según diversas investigaciones es reportada entre 2 y 7 casos por año por 100 000 habitantes, mientras que la prevalencia se ubica entre 20 y 100 pacientes por 100 000 habitantes (8, 9,10).

También ha sido reportado que la edad, el sexo, la raza y la condición socioeconómica tienen influencia en su aparición, considerándose que es más

frecuente y grave en la raza negra, hispana y asiáticos que en población caucásica (8, 11, 12, 13, 14,15).

En Cuba aunque no existen cifras oficiales de incidencia y prevalencia de la enfermedad, existe un estudio donde se estimó una cifra de prevalencia para el LES de 0,06% en una área urbana, lo cual puede ser útil como punto de referencia y para estudios posteriores (16).

La mayoría de los casos de LES comienzan entre los 17 y 35 años y más del 90% de los pacientes son del sexo femenino, reportándose que la edad de comienzo en pacientes afro caribeños es menor que en caucásicos (17, 18,19).

Se han descrito, en otros países, indicadores pronósticos en los estudios de pacientes con LES centrados fundamentalmente en su asociación con el daño la supervivencia y la calidad de vida, los cuales constituyen los más sensibles indicadores de resultados en la enfermedad (20,21,22) y permitirían, de ser conocidos en nuestro contexto, el perfeccionamiento de la atención integral de los enfermos.

Esta enfermedad autoinmune posee una compleja y variable forma de presentación y curso clínico, que puede afectar muchos órganos y sistemas, al tiempo que se caracteriza por presentar períodos no predecibles de actividad y remisión que provocan daño irreversible asociado a considerable morbilidad y mortalidad (2, 4, 23, 24, 25, 26).

No obstante, investigaciones recientes coinciden en señalar que la supervivencia de los pacientes con LES se ha incrementado de forma notable en las últimas



décadas, y de un 50% de supervivencia, a los 2 años, en 1950 la cifra se ha incrementado a más de un 90% a los 10 años (27, 28, 29, 30).

Varios son los factores que se han señalado por esos estudios que pueden haber influido en el aumento de la tasas de supervivencia de estos pacientes, entre los que figuran: mejora en la clasificación de los casos, diagnóstico temprano, inclusión de casos ligeros en las series, esquemas intensivos de tratamiento en la etapa inicial, la posibilidad de una atención mejor a las alteraciones que conllevan a daño vascular como la hipertensión arterial, el síndrome nefrótico y el antifosfolípido y el tratamiento más específico de las infecciones; entre otros (27, 28, 29, 30).

Sin embargo, si bien han disminuido las muertes en los primeros años de evolución de la enfermedad, debido sobre todo, a mejores opciones de control de la actividad en la enfermedad, no se tiene igual respuesta con estos enfermos, a largo plazo.

La supervivencia de los pacientes está influida fundamentalmente, por las complicaciones de la enfermedad, las comorbilidades asociadas y las ocasionadas por los tratamientos recibidos, que determinan el desarrollo de aterosclerosis y en menor grado infecciones y cáncer (27).

En relación con la mortalidad, si se pudiera determinar desde el diagnóstico inicial, indicadores pronóstico asociados a menor supervivencia, los pacientes pudieran ser tratados integralmente de manera más efectiva.

La detección de indicadores pronóstico tiene dos vertientes muy importantes: una es, que ayuda a los médicos a identificar pacientes con alto riesgo de morir, lo

que contribuye a diferenciar el seguimiento de los mismos y, en segundo lugar, ayuda a identificar factores modificables que determinan, en última instancia, mejores resultados en la evolución del paciente.

Los indicadores pronósticos no son comunes a todas las poblaciones aunque existan algunos que con mayor frecuencia se repitan, al igual que la incidencia, la prevalencia de la enfermedad, así como las principales alteraciones inmunológicas y clínicas muestran marcadas variaciones regionales posiblemente relacionadas con diferentes factores genéticos, ambientales y sociodemográficos (9, 31, 32), por lo que es de vital importancia su identificación en cada grupo poblacional.

Como se señaló anteriormente la evaluación de los resultados que se obtienen con el tratamiento de estos enfermos no debe ser focalizada únicamente al aspecto de la supervivencia. Otro de los indicadores de pronóstico que debe considerarse son los asociados al deterioro irreversible que provoca la enfermedad en su evolución, por los períodos de actividad y por los efectos adversos que ocasionan los tratamientos utilizados para controlarla, conocido como daño, el cual es considerado como un factor predictor de aumento de la mortalidad (20, 21, 22), de ahí la importancia de determinar factores asociados con su aparición en la evolución de la enfermedad.

A un Grupo de Colaboración Internacional para el estudio del LES, **The Systemic Lupus International Collaborating Clinics** (SLICC) se le debe la publicación de un instrumento de medición para evaluar el deterioro irreversible identificado como daño, el cual ha sido validado por el Colegio Americano de Reumatología

(ACR), reconocido como SLICC/ACR (33). Este instrumento ha sido aplicado en pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, afro caribeños, mexicanos, brasileños y cubanos (2, 20, 32, 34, 35, 36, 37).

Al aumentar la supervivencia de los pacientes, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) constituye un indicador de resultado que debe ser considerado en la atención integral de los mismos; de ahí la necesidad de identificar indicadores pronóstico asociados a un deterioro de la misma factibles de ser modificados, lo cual incidiría en mejorar la atención integral de estos enfermos y su evolución. (25, 38, 39).

La aplicación del instrumento genérico SF-36 ha sido recomendada para determinar la CVRS en esta enfermedad (40). Este ha sido utilizado en varios países, entre los que se encuentran Canadá, Noruega, Singapur, España y los Estados Unidos (41, 42).

Varios estudios han analizado factores que en pacientes con LES pudieran tener relación con la CVRS, entre ellos se cuentan factores sociodemográficos y clínicos que incluyen elementos de actividad y de daño de la enfermedad y la relación encontrada con ella ha sido controversial (42, 43, 44, 45, 46, 47). La CVRS depende entre otros factores de la expectativa de la persona y tiene en cuenta las características específicas del medio donde vive, por lo que puede ser muy variable de un área geográfica a otra.

En general los estudios relacionados con el daño, la supervivencia y la CVRS de los pacientes con LES, han asociado sus indicadores pronósticos a variables demográficas, socioeconómicas, clínicas, de laboratorio e histológicas; pero

resultan escasos los trabajos donde se consideren las características iniciales de la enfermedad asociadas al daño, la supervivencia y la CVRS. (48)

Los indicadores pronósticos reportados por países de América del Norte, Europa, Asia y América del Sur (2, 19, 29, 31, 32, 36, 49) están en correspondencia con las condiciones medioambientales y genéticas de los pacientes que viven en esas latitudes por lo que no pueden ser tácitamente extrapolados al paciente portador de LES en Cuba, pues las condiciones socio económicas, demográficas y genéticas son diferentes, de ahí la necesidad de identificar indicadores pronósticos que permitan mejorar la atención integral del paciente con LES, minimizar el daño, aumentar la supervivencia y la CVRS de estos enfermos.

**Problema científico:**

La atención del paciente con LES en Cuba carece de indicadores pronósticos relacionados con el daño, la supervivencia y la CVRS que permita, una mejor atención integral a este grupo de enfermos.

**Objetivo:**

Determinar indicadores pronósticos en los pacientes con LES que permitan el perfeccionamiento de la atención integral de los mismos en nuestro medio.

**Hipótesis:**

Existen características sociodemográficas, clínicas, de laboratorio e histológicas, entre otras, que determinan el patrón de comportamiento del LES y se asocian desde el momento del diagnóstico al desarrollo de daño, a menor supervivencia y a deterioro de la CVRS, por lo que constituyen indicadores pronósticos a tener en cuenta en la atención integral a los enfermos.

**Objetivos específicos.**

1. Determinar indicadores pronósticos asociados a la presencia de daño en pacientes con LES.
2. Determinar indicadores pronósticos asociados a la supervivencia de los enfermos con LES.
3. Determinar indicadores pronósticos asociados a la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con LES

Desde el punto de vista metodológico se emplearon métodos del nivel teórico para el análisis lógico-histórico, fueron utilizados el análisis y la síntesis, la inducción y la deducción para el análisis y la evaluación del daño así como la determinación de las tasas de supervivencia y los niveles de CVRS.

Del nivel empírico experimental fueron utilizados la observación, la encuesta, la medición y el análisis documental. También se utilizó el cruce de técnicas para correlacionar y comparar los datos obtenidos del expediente individual que se lleva de cada paciente diagnosticado. Los datos se recogieron a través de encuestas.

Se emplearon métodos y técnicas estadísticas dentro de las cuales se encuentran el análisis porcentual, las tablas de contingencia, el estadígrafo Chi cuadrado, el test de **T-Student**, se utilizó también la curva (**Kaplan-Meier**), y el modelo de Cox para la evaluación de la influencia de variables independientes sobre la supervivencia.

En el estudio de CVRS se emplearon medidas de resumen para datos cuantitativos (medias, porcentos y desviación estándar). Para cada dimensión de

salud se calculó la media, la desviación estándar y la proporción de los individuos con la puntuación máxima (efecto techo) y mínima (efecto suelo) para cada dimensión. Para comprobar la relación entre dos variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación de la “**r**” de **Pearson**. Para la comparación de diferencias de medias encontradas se utilizó la prueba **t de Student** para muestras independientes cuando se trata de dos grupos y la prueba de **ANOVA** cuando se trataba de tres o más, aplicando para esta última prueba de post hoc (**test T<sub>3</sub> de Dunnett**) para realizar comparaciones múltiples. Se utilizó un modelo de regresión lineal para determinar la asociación de las variables de forma independientes con las dimensiones del SF-36. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0,05$ .

**El aporte teórico** de la tesis consiste fundamentalmente en poder contar con un documento que contiene una actualización del estado del arte sobre la evolución del LES y de componentes tan importantes como la supervivencia, el daño y la CVRS. Brinda información acerca de los indicadores pronósticos presentes desde el diagnóstico de la enfermedad en nuestro medio.

**El aporte práctico** está dado en poner a la consideración de los profesionales que en las instituciones de salud atienden enfermos con LES, un conjunto de indicadores pronósticos para facilitar y mejorar la atención integral de los mismos desde el diagnóstico.

**La significación práctica** radica en la posibilidad de contar con indicadores pronósticos determinados en nuestro medio, que podrían perfeccionar la atención integral del paciente y la toma de decisiones terapéuticas

**La novedad científica** está dada en haber determinado la prevalencia de daño, las tasas de supervivencia y los niveles de CVRS en pacientes atendidos en una institución de salud cubana, lo que garantiza la uniformidad en la conducta seguida con los pacientes y al pertenecer al tercer nivel de atención avala la inclusión de pacientes de todo el país, lo que nos permite, sin tratar de extrapolar los resultados al paciente cubano, considerar que los indicadores pronósticos identificados puedan constituir una información de utilidad para la atención integral del paciente con LES en nuestro medio.

La tesis está estructurada en: introducción, tres capítulos, que incluyen resultados en tres momentos investigativos, una discusión general que integra los tres capítulos, conclusiones, recomendaciones, bibliografía y anexos.

El Capítulo I está dedicado a los estudios realizados para determinar indicadores pronósticos asociados a la presencia de daño. En él se devela la asociación que tienen las variables socio-demográficas en la aparición de daño en un grupo de pacientes con LES, se precisa la asociación existente entre los criterios que permitieron clasificar a los enfermos como portadores de LES y la aparición de daño y se determina la asociación de algunos de los tratamientos utilizados en la aparición de daño.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó un grupo de 80 pacientes diagnosticados de LES en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” que cumplían los criterios ACR) de 1982, estudio realizado entre los meses de enero y julio del 2006, incluyendo los

pacientes que acudieron consecutivamente a la consulta protocolizada de LES y que tuvieran más de un año de evolución como otro criterio de selección.

**El Capítulo II** está dedicado a determinar la supervivencia de la cohorte de pacientes estudiados. Se determinó la asociación de características demográficas, clínicas, de laboratorio e histológicas presentes al inicio de la enfermedad con la mortalidad de esta cohorte de pacientes cubanos con LES.

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo del universo de pacientes con diagnóstico de LES en el Servicio de Reumatología del Hospital “Hermanos Ameijeiras”, seguidos en la institución a partir de septiembre del año 1991 hasta agosto del 2006, se incluyeron los pacientes que cumplieran con cuatro o más de los criterios de clasificación de LES del ACR de 1982. Se excluyeron los pacientes que no se conocía su evolución por no mantenerse en seguimiento por consulta y no conocerse su estado en el momento de cierre del estudio.

**El Capítulo III** está dedicado a determinar indicadores pronósticos asociados a la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con LES, donde se precisan algunas características de los enfermos que se asocian con menores niveles de CVRS.

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal que tomó como muestra del universo de pacientes protocolizados en el Servicio de Reumatología del Hospital “Hermanos Ameijeiras” con diagnóstico de LES, a los que de forma consecutiva acudieron a las consultas programadas especializadas de la enfermedad en el período comprendido de Junio del 2007 a Junio del 2008 , determinando los



niveles de CVRS por medio del instrumento SF- 36, e identificando su asociación con características de los pacientes.

Esta investigación presenta una parte de los resultados del autor en la investigación sobre el LES durante 25 años de actividad clínica y docente, de ahí que resultados parciales del informe que se presenta, han sido mostrados en publicaciones, cursos y eventos nacionales e internacionales en que ha participado algunos de los cuales se encuentran en el **Anexo 1**.

,

## Capítulo 1:

### **Daño en el Lupus Eritematoso Sistémico**

El examen de las tasas de supervivencia de pacientes con LES registradas en varios estudios (27, 29, 30, 50) evidencia la mejoría progresiva de éstas, desde la década de los 50 hasta la actualidad. Sin embargo, la morbilidad que se produce por diversas manifestaciones de la enfermedad durante su evolución, incluidos los efectos del tratamiento para controlarlas, es elevada, es entonces que se introduce el concepto de daño para definir la lesión irreversible que surge durante la evolución de la enfermedad.

La Comunidad Reumatológica Internacional ha utilizado de forma amplia el instrumento SLICC/ACR (**Anexo 2**) con el objetivo de medir el daño (2, 20, 32, 33, 34, 35, 36, 37) y ha tomado en cuenta para su medición, la presencia de manifestaciones que tienen carácter irreversible, asegurado este carácter por su presencia durante seis meses o más, incluidas en alguno de los nueve órganos o sistemas que recoge el índice.

Características sociodemográficas, ambientales y genéticas han sido reconocidas como factores que pueden asociarse a la presencia de daño en los pacientes con LES (2, 51, 52, 53, 54). Se señala que es más severo en afroamericanos, asiáticos e hispanos que en pacientes con ancestros caucásicos (55, 56, 57, 58, 59).

Un estudio realizado por **Calvo – Alen** y cols que comparó el daño en pacientes del norte de España, con pacientes hispano americanos con ancestros

mexicanos que vivían en Texas, mostró que estos últimos tenían una enfermedad más severa con un mayor daño acumulado (32).

Según el último censo de población y viviendas en nuestro país, realizado en el 2002, la población cubana es multirracial y sus orígenes son principalmente españoles y africanos por lo que derivados de este mestizaje puede considerarse un grupo poblacional con características étnicas diferentes a las propias españolas y a otras poblaciones hispano americanas en la que el mestizaje con población indígena fue elevado.

En nuestro país, solamente existe un estudio que determinó la prevalencia de daño y la extensión y magnitud del mismo en una serie de pacientes con LES (37), pero no existen estudios donde se identifiquen indicadores pronóstico de él, que puedan ser de utilidad para prevenir y/o retardar la aparición del daño.

El presente estudio tiene los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Determinar indicadores pronóstico asociados a la presencia de daño en pacientes con LES.

Objetivos específicos.

1. Determinar la prevalencia de daño en una serie de pacientes con LES.
2. Describir la extensión del daño en esta serie de pacientes con LES.
3. Determinar la existencia de asociación de un grupo de variables seleccionadas con la presencia de daño.

### **1.1. Pacientes y Método**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó del universo de pacientes atendidos en la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital “Hermanos Ameijeiras”, entre los meses de enero y julio del año 2006 (157 pacientes), una muestra de 80 pacientes que cumplían los siguientes criterios: acumular al menos cuatro de los criterios para clasificación de LES (60) (**Anexo 3**) y tener un tiempo de diagnóstico superior a un año.

Del expediente, resultado del protocolo de actuación asistencial de cada paciente, se seleccionaron un grupo de variables socio demográficas, edad al diagnóstico, sexo, color de la piel (blancos y no blancos), escolaridad (primaria, media, media superior, universitaria), procedencia (urbana y rural), tiempo de evolución de la enfermedad (en meses), elementos clínicos y de laboratorio presentes al diagnóstico, en esencia los incluidos en los criterios de clasificación de la enfermedad (60) (**Anexo 3**), medicamentos utilizados (prednisona, metilprednisolona, azathioprina, sulfato de cloroquina y ciclofosfamida) con las dosis acumuladas y el daño acumulado calculado en la última evaluación utilizando el instrumento **SLICC/ ACR** (33) (**Anexo 2**).

Ver operacionalización de las variables fundamentales incluidas en el estudio (**Anexo4**)

Este instrumento consta de 39 dominios distribuidos en 9 órganos o sistemas a los cuales se le asigna una puntuación de uno o cero según la presencia o no de la alteración, si la misma tiene una persistencia de más de seis meses. Fue aplicado a los pacientes en la consulta protocolizada del Hospital en el periodo establecido.

## **1.2 Análisis estadístico**

Se elaboró una base de datos para recoger, resumir y analizar la información de las variables seleccionadas y se utilizó el paquete estadístico SPSS 11.0, para probar las hipótesis estadísticas de asociación entre las características sociodemográficas de los pacientes, elementos clínicos y de laboratorio al diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad y los tratamientos utilizados con la existencia de daño. El análisis estadístico estuvo conformado por dos vertientes: la univariada y la multivariada. La primera consistió en evaluar la existencia de asociación entre cada una de las variables y la presencia de daño para probar la hipótesis de asociación de las variables individualmente con respecto a la variable daño. Para esto se confeccionaron tablas de contingencia y se utilizó el estadígrafo Chi cuadrado.

Se aplicó el modelo de regresión logística multivariada con la variable presencia de daño como de respuesta. Por la gran cantidad de variables contempladas en el estudio, solo se incluyeron en la regresión logística las que tuvieron una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en relación con la presencia de daño en la vertiente univariada. Finalmente para seleccionar los indicadores pronóstico de daño, se seleccionaron aquellas asociaciones que resultaron significativas en este último análisis.

## **1.3 Resultados**

Fueron estudiados 80 pacientes, todos diagnosticados y atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital “Hermanos Ameijeiras”, de ellos 76 eran del sexo femenino (95%) y cuatro del sexo masculino (5%). La edad media de los casos

fue de 29,05 años y el tiempo de evolución medio de la enfermedad de 94,8 meses, datos que se muestran en la **Tabla 1**. De los pacientes incluidos en el estudio 39/80 para el 48,8%, presentaban algún daño. Se observa además, la asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de daño. Con menos de 60 meses de evolución presentaban daño 9/28 casos (32,1%), los que tenían entre 61 y 120 meses de evolución lo presentaban 13/27 el (48,1%) y aquellos con más de 120 meses tenían daño 17/25 para el (68 %). Las medias de puntuación del daño acumulado fueron de 0,61, 1,15 y 1,92 para los tiempos de evolución de menos de 60 meses, entre 61 y 120 meses y más de 120 meses respectivamente.

Los sistemas y órganos afectados según el instrumento SLICC/ACR se muestran en la **Tabla 2**, en todos los dominios del índice se encontró presencia de daño, con excepción del gastrointestinal, que estuvo ausente. Los más afectados fueron: el músculoesquelético, la piel, neuropsiquiátrico, pulmonar y ocular.

No se encontró asociación significativa con ninguna de las variables sociodemográficas seleccionadas ( $p > 0,05$ ).

Los resultados relacionados con la asociación de manifestaciones clínicas y la aparición de daño se expresan en la **Tabla 3**. En el análisis univariado, resultó estadísticamente significativa la asociación de la presencia de daño, con la existencia de lesiones discoides ( $p = 0,036$ ), psicosis ( $p = 0,035$ ) y la presencia de vasculitis ( $p = 0,007$ ) al inicio de la enfermedad.

En relación con las alteraciones de laboratorio solo la leucopenia se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de daño ( $p=0,035$ ) como se representa en la **Tabla 4**.

**La Tabla 5** muestra la asociación del uso de medicamentos con la aparición de daño. Se encontró asociación estadísticamente significativa con la existencia de daño al utilizar dosis superiores a 30mg de prednisona por más de cuatro semanas ( $p=0,007$ ), bolos de metilprednisolona ( $p=0,043$ ), cloroquina ( $p=0,038$ ) y bolos de ciclofosfamida ( $p=0,022$ ).

Los resultados del análisis multivariado se muestran en la **Tabla 6**, las variables que de forma independiente se asociaron con la presencia de daño fueron: la utilización de dosis de prednisona superiores a 30mg por más de cuatro semanas, la existencia de leucopenia al inicio de la enfermedad y el mayor tiempo de evolución de la misma.

#### **1.4 Discusión**

Los principales resultados de este trabajo son haber determinado la prevalencia de daño en un grupo de pacientes de diversos lugares del país con LES, atendidos en un hospital de nivel terciario del Sistema de Salud, identificar que el sistema músculoesquelético fue el más afectado y que el uso de prednisona (en dosis superiores a los de 30mg diarios por más de cuatro semanas) fue la variable más fuertemente asociada con la presencia de daño de forma independiente.

Las tasas y patrones de distribución de daño han sido descritas en la literatura y varían según características clínicas, factores étnicos y socioeconómicos (2, 51,

52, 53, 54, 61). Como resultado de esta investigación se pudo constatar una prevalencia de daño del 48,8 %, la cual coincide con la reportada por otras investigaciones en diversos países donde oscila entre 41,2% y 68,3% (62, 63, 64, 65, 66, 67).

Los dominios musculoesqueléticos, neuropsiquiátrico y ocular del índice SLICC/ACR figuran dentro de los más comprometidos en varios de los estudios realizados sobre el tema (51, 52, 53, 63, 64, 65). En este trabajo también se comportó de forma similar, con la diferencia de que la piel se encontraba más afectada que la presencia de alteraciones oculares.

No es de manera frecuente reportado el daño a nivel de piel al revisar varios estudios, ubicando su afectación entre un 4 y un 14% (43, 54, 61, 66), sin embargo, en nuestra área geográfica, específicamente en Brasil existen reportes elaborados por varios grupos de una elevada presencia de daño a nivel de la piel, con prevalencias de 20, 30 y 50, 5% (68, 69, 70).

En los pacientes que han sido estudiados, la afectación del dominio piel ocupó el segundo lugar. Cabe señalar, que la mayor frecuencia de daño en la piel en el Caribe y en un país como Brasil, (que al igual que en Cuba ha ocurrido un proceso de mestizaje mayor entre europeos y africanos que en Norteamérica o Europa), pudiera considerarse asociada a la influencia de factores genéticos, sin embargo, en los resultados de este trabajo no se encuentra que el color de la piel se asocie con la presencia de daño, por lo que consideramos que factores de índole medioambiental pudieran influir con más fuerza en esta afectación, dado



que la exposición a la luz solar es más intensa en el Caribe que en otras áreas del mundo, incluso que en América Latina.

En países con otras características ambientales y étnicas diferentes a las de Cuba y Brasil, como es el caso de Argentina, se reportan afectaciones con mayor frecuencia de sistemas distintos a la piel como en el estudio realizado por **Cassano** y cols, en el que los sistemas más afectados en relación al daño eran el renal, neuropsiquiátrico, cardiovascular y músculoesquelético (71).

Es conocido que las radiaciones ultravioletas pueden inducir la aparición de nuevas lesiones en piel, exacerbar las ya existentes e incluso provocar crisis de la enfermedad y favorecer su progresión (72).

Las radiaciones ultravioletas provocan apoptosis de los queratinocitos, expresión de antígenos nucleares en la superficie de los cuerpos apoptóticos capaces de estimular una respuesta autoinmune y la síntesis de numerosas citocinas por las células epidérmicas (TNF alfa, IL-6, IL-8 e IL-10), todo esto actuando conjuntamente puede desencadenar una reacción inflamatoria, que unida a una eliminación deficiente de los cuerpos apoptóticos podría ser la causa del mantenimiento y perpetuación de la reacción inflamatoria autoinmune (73,74).

La presencia de daño a nivel renal es con frecuencia reportada en las investigaciones, esta oscila entre 13,3% y 23,3% (61, 63, 66, 67). En el presente estudio la prevalencia de afectación renal como concepto de daño fue baja, (2,5%). Consideramos que esto pudiera estar en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad que en nuestro casos fue en promedio de 7.9 años, relativamente corto en comparación con los estudios señalados, al pesquizaje

que se realiza en el Servicio de la nefropatía lúpica, incluso con la realización temprana de biopsia renal justificada ante la sospecha de su existencia, lo que ha favorecido el diagnóstico y tratamiento precoz de la nefritis lúpica que puede haber incidido en que los pacientes estudiados no desarrollaran lesiones renales irreversibles que motivaran la existencia de daño renal cuantificable en el **SLICC/ACR**.

Otro aspecto que puede haber influido en el bajo porcentaje de daño renal pudiera estar relacionado con el esquema de tratamiento más utilizado para el tratamiento de la nefritis lúpica en el servicio. Así, el 20% de los pacientes del estudio presentaron nefropatía en el primer año de diagnosticada la enfermedad. De ellos los que por biopsia renal tenían una nefropatía proliferativa focal, difusa o membranosa que son las formas mas severas, habían sido tratados o estaban en tratamiento con bolos intermitentes de ciclofosfamida en regímenes prolongados con un período de inducción de seis meses y otro de mantenimiento de dos años con la administración de bolos trimestrales.

Este esquema de tratamiento prolongado, a juicio del autor, aunque más propenso a provocar algunas complicaciones, logra remisiones prolongadas y evita o retarda posiblemente, la instauración de lesiones renales irreversibles que deterioran la función renal.

El único dominio no afectado en la serie de pacientes estudiados, fué el gastrointestinal. Varios reportes sobre su afectación señalan una frecuencia de 7% (43, 51, 52, 54, 61, 66), sin embargo, al igual que esta investigación, estudios realizados en Brasil tampoco reportan daño gastrointestinal (69, 70, 75).

Se había señalado que la composición étnica de la población brasileña y cubana tienen similitudes, por lo que este resultado fue similar en ambos países y diferente a su vez, en investigaciones de otros países (43, 51, 52, 54, 61, 66). Este resultado puede ser debido a la expresión clínica diferente de la enfermedad en distintas poblaciones.

En el estudio realizado, las características sociodemográficas: edad, sexo, color de piel, ocupación y nivel escolar no mostraron asociación con la presencia de daño. Este es un resultado controversial, sobre todo dado a que dentro de las variables predictoras de daño se reporta con frecuencia: la edad mayor al diagnóstico como un factor que favorece la aparición de daño (63, 64, 65, 70).

En estos estudios las edades medias de presentación de la enfermedad oscilaron entre 36 y 40 años. Es una diferencia con la muestra de nuestro estudio, en que la edad media de presentación fué de 29 años.

El autor considera que la presentación en una menor edad influye en la existencia de menos comorbilidades que repercutan en el daño de los pacientes.

La no asociación del sexo con la presencia de daño en este trabajo coincide con los resultados reportados por otros autores (64, 65, 70). No obstante existir reportes de que el sexo masculino se asocia positivamente a la presencia de daño e incluso de forma acelerada, posiblemente estos resultados influidos por las diferencias en el acceso al sistema de salud entre mujeres y hombres y a que la frecuencia de hábitos tóxicos como el cigarro y el alcohol era mayor en los hombres (76).

Estudios previos han reflejado resultados divergentes en cuanto a la asociación con la etnia, variable muy vinculada al nivel socioeconómico en la aparición de daño.

Algunos autores han mostrado que los afro caribeños tienen un mayor riesgo a presentarlo (59, 67, 77). En otras investigaciones (61, 70), como en este estudio, no se han encontrado asociaciones entre la etnia y la presencia de daño. Consideramos que el hecho de haber identificado la etnia solamente con la coloración de la piel puede haber sesgado los resultados obtenidos, pero realmente se hace muy difícil trabajar con el concepto de etnia desde el punto de vista antropológico en nuestro medio, por lo que este es un aspecto a considerar en futuras investigaciones.

El tiempo de evolución de la enfermedad es una de las tres variables que de forma independiente se asociaron con la presencia de daño. El mayor tiempo de evolución favorece la aparición de comorbilidades por la propia enfermedad y la influencia de los tratamientos durante la evolución.

Después de 10 años, más del 50% de los pacientes presentaban algún daño. Este resultado también fue encontrado por otros investigadores (63, 64, 67) y la presencia del mismo va incrementándose según aumenta el tiempo de evolución, por lo que su búsqueda debe ser periódica en el seguimiento de los pacientes, pues se ha encontrado asociación entre el incremento del daño y la mayor mortalidad (20, 21, 22, 78).

Otra de las variables que de forma independiente se asoció con el daño fue la presencia de leucopenia al inicio de la enfermedad (18 veces está incrementado

el riesgo de daño cuando está presente). Este hallazgo ha sido reportado en otras investigaciones, sobre todo su asociación con daño neuropsiquiátrico (65,79,80) el que fue uno de los dominios más afectados en nuestro estudio y específicamente las alteraciones cognitivas; excepto un caso que presentó secuelas de un episodio de mielitis transversa y otro de accidente cerebrovascular asociado a síndrome antifosfolípido.

Varios estudios han encontrado asociación entre la presencia de leucopenia con la existencia de linfopenia y a su vez de esta con la presencia de daño y de alteraciones neuropsiquiátricas en enfermos con LES (76,81). Los anticuerpos antilinfocitos se han asociado a los anticuerpos anti proteína P ribosomal uno de los vinculados a las manifestaciones neuropsiquiátricas de los pacientes con LES pudiendo existir reacciones cruzadas entre ellos (82), lo que sería una justificación de la coincidencia de leucopenia y linfopenia con alteraciones neuropsiquiátricas. Estas alteraciones hematológicas han mostrado asociación con enfermedad activa (83), cuya presencia justificaría a su vez el uso de corticosteroides e inmunosupresores, medicamentos estos asociados a la presencia de daño, además investigadores han reportado la asociación de la actividad de la enfermedad con la presencia de daño (61).

La utilización de dosis de prednisona superiores a los 30mg diarios por más de cuatro semanas, constituyó la variable independiente que más se asoció con la aparición de daño. Su existencia aumentó 54 veces el riesgo de presentarlo.

Los corticosteroides permanecen entre las principales opciones de tratamiento de los pacientes con LES, pero su contribución al desarrollo de daño se ha

considerado importante (84). Los resultados que aquí se presentan coinciden con otros reportes que en análisis multivariado han observado asociación entre la presencia de daño y el uso de corticosteroides (70, 84, 85).

El uso de altas dosis de corticosteroides tanto en forma de prednisona por vía oral como en forma de pulsos de metilprednisolona se han reportado asociados a la presencia de daño sobre todo a necrosis avascular de la cabeza del fémur y a disfunción cognitiva (84). En nuestro estudio el uso de altas dosis de glucocorticoides se asoció con la presencia de daño y dos de los dominios más afectados fueron el musculoesquelético (necrosis avascular y aplastamientos vertebrales) y neuropsiquiátrico (disfunción cognitiva) estos resultados coinciden con lo antes reportado.

Un resultado controversial del estudio fue en el análisis univariado relacionado con el uso de antimaláricos y su asociación con la presencia de daño. Varias investigaciones señalan el efecto protector de estos medicamentos reduciendo el desarrollo y la progresión del daño. (86, 87).

El autor considera que tal contradicción se debe al haber utilizado los antimaláricos en pacientes con lesiones cutáneas discoides, presentes en el 30% de los casos, en las que el medicamento no resulta efectivo. También es posible que el tamaño de la muestra influyera en este resultado.

### **1.5 Conclusiones del Capítulo I:**

El estudio realizado en pacientes portadores de LES atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital “Hermanos Ameijeiras”, en el período comprendido entre enero a julio del 2006, permite arribar a las siguientes conclusiones:

1. Se encontró una prevalencia de daño del 48.8% en la serie estudiada.
2. Los sistemas u órganos más afectados fueron: musculoesquelético, neuropsiquiátrico y la piel.
3. El tiempo de evolución de la enfermedad se asoció a la presencia de daño.
4. Las variables clínicas asociadas a la presencia de daño fueron las lesiones discoides, la psicosis y la vasculitis; mientras que de las variables de laboratorio fue la leucopenia.
5. En cuanto al tratamiento, se encontró asociación significativa con el daño al uso de corticosteroides a dosis elevadas, de ciclofosfamida y cloroquina.
6. Los indicadores pronóstico de la presencia de daño fueron en este estudio, el uso de prednisona en dosis superiores a los 30mg por más de cuatro semanas, la presencia de leucopenia desde el inicio de la enfermedad, y el mayor tiempo de evolución.

Finalmente consideramos que se hace necesario implementar estrategias que permitan prevenir la aparición del daño en los enfermos con LES. El autor considera que juegan un rol decisivo tanto el uso racional de los corticosteroides, el disponer de agentes inmunosupresores potentes y con menos efectos adversos que los clásicamente utilizados hasta el momento así como la implementación de medidas que prevengan y controlen de mejor forma las comorbilidades que se vinculan al mayor tiempo de evolución de los pacientes con esta enfermedad.

**Tabla 1 Características de los pacientes con LES. Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Enero – Julio 2006. N = 80**

<b>Edad en años media (DS)</b>	29,05 ( $\pm$ 10,6)
<b>Sexo Femenino N° (%)</b>	76 (95)
<b>Color de la piel N° (%)</b>	
<b>Blancos</b>	60 (75)
<b>No blancos</b>	20 (25)
<b>Duración de la enfermedad en meses media (DS)</b>	94,8 ( $\pm$ 63,5)
<b>Pacientes con daño N° (%)</b>	39 (48,8)
<b>Tiempo de evolución y daño</b>	
<b>Menos de 60 meses</b>	
<b>Pacientes con daño N° (%)</b>	9 (32,1)
<b>Índice daño media (DS)</b>	0,61 ( $\pm$ 1,29)
<b>Entre 61 y 120 meses</b>	
<b>Pacientes con daño N° (%)</b>	13 (48,1)
<b>Índice daño media (DS)</b>	1,15 ( $\pm$ 1,56)
<b>Más de 120 meses</b>	
<b>Pacientes con daño N° (%)</b>	17 (68)
<b>Índice daño media (DS)</b>	1,92( $\pm$ 1,91)

DS Desviación Estándar



**Tabla 2 Distribución del daño por dominios según SLICC/ACR**

<b>Dominios</b>	<b>Frecuencia</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Musculoesquelético</b>	15	(18,8)
<b>Piel</b>	13	(16,3)
<b>Neurosiquiátrico</b>	13	(16,3)
<b>Pulmonar</b>	12	(15)
<b>Ocular</b>	12	(15)
<b>Cardiovascular</b>	4	(5)
<b>Vascular periférico</b>	4	(5)
<b>Insuficiencia gonadal</b>	3	(3,8)
<b>Renal</b>	2	(2,5)
<b>Malignidad</b>	2	(2,5)
<b>Diabetes</b>	1	(1,3)
<b>Gastrointestinal</b>	0	

- % calculado según total de pacientes N = 80

**Tabla 3 Asociación de las características clínicas con la presencia de daño.**

<b>Características Clínicas</b>	<b>Todos los pacientes N=80</b>		<b>Con daño N = 39</b>		<b>Sin daño N= 41</b>		<b>P</b>
<b>Eritema facial</b>	55	68,8%	25	45,5%	30	54,5%	0,382
<b>L. discoide</b>	24	30%	16	66,7%	8	33,3%	0,036
<b>Artritis</b>	70	87,5%	34	48,6%	36	51,4%	0,933
<b>Nefropatía</b>	16	20%	7	43,8%	9	56,2%	0,567
<b>Convulsiones</b>	3	3,8%	2	66,7%	1	33,3%	0,527
<b>Psicosis</b>	4	5%	4	100%	0		0,035
<b>Vasculitis</b>	15	18,8%	12	80%	3	20%	0,007
<b>Pericarditis</b>	9	11,3%	6	66,7%	3	33,3%	0,254
<b>Pleuresía</b>	10	12,5%	7	70%	3	30%	0,151

**Tabla 4 Asociación de las alteraciones de laboratorio con la presencia de daño.**

<b>Características Laboratorio</b>	<b>Todos los pacientes N= 80</b>		<b>Con daño N = 39</b>		<b>Sin daño N= 41</b>		<b>P</b>
<b>Anemia</b>	32	40,0%	17	53,1%	15	46,9%	0,523
<b>Leucopenia</b>	15	18,85	11	73,3%	4	26,7%	0,035
<b>Trombocitopenia</b>	5	6,3%	3	60%	2	40%	0,603
<b>Anti DNA elevado</b>	49	61,3%	27	55,1%	22	44,9%	0,120
<b>C3 bajo</b>	10	12,5%	6	60%	4	40%	0,459
<b>Proteinuria &gt; 0,5g</b>	16	20%	7	43,8%	9	56,2%	0,567
<b>Creatinina elevada</b>	1	1,3%	1	100%	0		0,314

**Tabla 5 Asociación de los tratamientos utilizados con la presencia de daño.**

<b>Características</b>	<b>Todos los pacientes N=80</b>		<b>Con daño N = 39</b>		<b>Sin daño N= 41</b>		<b>P</b>
<b>Prednisona &gt; 30mg diarios</b>	64	80%	36	56,3%	28	43,7%	0,007
<b>Pulsos de metilprednisolona</b>	30	37,5%	19	63,3%	11	36,7%	0,043
<b>Cloroquina</b>	46	57,5%	27	58,7%	19	41,3%	0,038
<b>Azathioprina</b>	41	51,2%	24	58,5%	17	41,5%	0,073
<b>Ciclofosfamida</b>	27	33,8%	18	66,7%	9	33,3%	0,022

**Tabla 6 Factores predictores de daño en el análisis de regresión logística.**

**Hospital Hermanos Ameijeiras Enero- Julio 2006**

<b>Variables</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Uso de Prednisona de más de 30 mg</b>	54,68 (3,56-97,45)	0,001
<b>Leucopenia</b>	18,73 (2,74-62,23)	0,004
<b>Tiempo de evolución En meses</b>	1,02 (1,002-1,09)	0,006

## Capítulo II

### **Supervivencia en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.**

Al tratar el tema de la supervivencia en pacientes con LES puede aseverarse que a pesar del aumento experimentado (24, 25, 26, 27, 88) entre un 3 y 18% de los enfermos mueren en los primeros 5 años de presentación de la enfermedad (3, 27, 89). Estos fallecimientos se relacionan con la nefritis, enfermedad del SNC, alteraciones hematológicas, el daño en órganos vitales, infecciones intercurrentes y complicaciones relacionadas con el tratamiento de manera fundamental.

A más largo plazo, después de los 10 años de evolución, la mortalidad se eleva a más del 20%, asociándose con la aterosclerosis, algunos tipos específicos de infecciones y al cáncer (4, 27, 90, 91).

Diversos estudios han identificado variables que de forma significativa se asocian con la supervivencia, entre ellas se han citado algunas demográficas, socioeconómicas, clínicas, de laboratorio e histológicas (2,9, 27, 29, 31, 32, 36, 92); sin embargo, esta información aunque útil, debe ser interpretada teniendo en cuenta las variaciones que tiene el comportamiento de la enfermedad de un país a otro.

La posibilidad de identificar características iniciales de la enfermedad asociadas con la evolución posterior de la misma reviste gran importancia pues permitiría identificar grupos de enfermos con diferentes grados de riesgo de desarrollar complicaciones.

En este Capítulo se coloca en el centro del análisis la identificación de la asociación existente entre características iniciales de LES y la supervivencia en pacientes estudiados por el autor, en tal sentido.

Objetivo general:

Determinar indicadores pronóstico asociados a la supervivencia de los enfermos con LES.

Objetivos específicos.

1. Determinar las tasas de supervivencia de los pacientes con LES.
2. Identificar la causa de muerte de los pacientes.
3. Determinar la existencia de asociación de un grupo de variables seleccionadas con la supervivencia.

## **2.1 Pacientes y Método**

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo del universo de pacientes con diagnóstico realizado de LES en el Servicio de Reumatología del Hospital “Hermanos Ameijeiras” entre septiembre de 1991 y agosto del 2006 (275 pacientes).

Se obtuvo una muestra de los pacientes que cumplieron con cuatro o más de los criterios de clasificación para LES del ACR (60) (**Anexo 3**) y se excluyeron los pacientes que no cumplían con el programa de seguimiento del Servicio de al menos dos visitas al año, la cual quedó constituida por 244 pacientes.

La información se obtuvo del expediente individual que se lleva de cada paciente protocolizado. Los datos se recogieron en una encuesta que incluyó variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio presentes al diagnóstico, en el primer

año, así como la clase histológica de nefritis lúpica de los casos a los que se le hizo biopsia renal en el primer año según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud modificada (93). Asimismo, se precisó el tiempo de evolución a partir de la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la última visita a consulta, de hospitalización o la fecha del fallecimiento determinando en este caso la causa básica de la muerte por el informe anatomopatológico de los casos que fallecieron en el hospital ( 28 fallecidos). Los casos que fallecieron fuera del hospital (seis fallecidos) la información se obtuvo por el certificado de defunción y se profundizó con entrevistas a los familiares.

Ver operacionalización de las variables fundamentales incluidas en el estudio (Anexo4)

## **2.2 Análisis Estadístico.**

La información se llevó a una base de datos y se procesó utilizando el paquete estadístico SPSS 11.0. Para conocer la asociación de las variables analizadas, se aplicó el Test de **Chi Cuadrado** para variables cualitativas y el test de **T-Student** para las cuantitativas. La significación se fijó en  $p < 0,05$ . Se determinaron las tasas de supervivencia de los casos, representadas en una curva (**Kaplan-Meier**) que refleja las tasas a los 5, 10 y 15 años de observación.

Se utilizó también el modelo de **Cox** para la evaluación de la influencia de variables independientes sobre la supervivencia, en el mismo fueron incluidas las variables significativas del análisis univariado. De este análisis se seleccionaron las variables que fueron estadísticamente significativas para conformar los indicadores pronóstico asociados a la supervivencia.



El estudio fue aprobado por el Departamento de Investigaciones de nuestra institución.

### **2.3 Resultados**

La investigación incluyó 244 pacientes, de estos 228 (93,4%) eran del sexo femenino y 16 (6,6%) del sexo masculino. En el período de observación fallecieron 34 casos que representa una mortalidad del 13,9 %, como muestra la **Tabla 7**, de ellos 31 fueron mujeres y 3 hombres. No existió asociación significativa entre el sexo y la supervivencia desde el punto de vista estadístico para  $p > 0,05$ .

La supervivencia acumulada a los 5, 10 y 15 años después del diagnóstico fue de 93%, 82,5% y 70% respectivamente (**Fig. 1**).

La **Tabla 8** recoge las causas de muerte. Las más frecuentes fueron las infecciones, presentes en 11 pacientes, lo que representa el 32,3 %; seguida por la enfermedad renal crónica, que se presentó como causa de muerte en 9 pacientes lo que representó el 26,5% de los fallecidos. El tiempo de evolución de la enfermedad fue menor en los casos que fallecieron con LES activo y por infecciones y mayor en los casos que las causas del fallecimiento fueron la enfermedad vascular aterosclerótica, la enfermedad renal terminal y el cáncer.

Se analizó la asociación de un grupo de variables sociodemográficas en la supervivencia de los pacientes y no se encontró asociación con ninguna de ellas, tales como: la edad al presentarse la enfermedad, tiempo de evolución, color de la piel, lugar de procedencia, nivel escolar, estado civil y ocupación.

La **Tabla 9** muestra la asociación de un conjunto de variables clínicas seleccionadas con la supervivencia y se evidenció que no existió asociación con ninguna de ellas.

La asociación de los resultados de los exámenes de laboratorios (hematológicos e inmunológicos) realizados al inicio de la enfermedad se muestra en la **Tabla 10**.

La anemia y la leucopenia no se asociaron a la supervivencia de los casos, sin embargo, la presencia de trombocitopenia se asoció con una menor supervivencia de los pacientes ( $p=0,005$ ) al igual que en los estudios inmunológicos los valores elevados de anti DNA ( $p=0,037$ ) y niveles bajos de fracciones de complemento ( $p < 0,000$ ).

Las alteraciones del sedimento urinario, la presencia de proteinuria, valores altos de creatinina y el filtrado glomerular disminuido, mostraron asociación estadísticamente significativa con la disminución de la supervivencia como se muestra en la **Tabla 11**

La clase histológica de nefropatía lúpica no influyó en la supervivencia de los enfermos. Ninguna de ellas se asoció a una mayor mortalidad, no obstante, entre los fallecidos la clase más frecuente de nefropatía fue la IV como se muestra en la **Tabla 12**.

En el análisis multivariado mostraron asociación significativa con una menor supervivencia la presencia al inicio de la enfermedad de trombocitopenia, los valores séricos de creatinina elevados y los niveles de  $C_3$  bajos, lo cual se muestra en la **Tabla 13**.

## **2.4 Discusión**

Una peculiaridad de esta investigación es el hecho de haber llevado a cabo el estudio en un solo centro asistencial que favorece, entre otros aspectos, la uniformidad en cuanto al tratamiento de los pacientes, eliminando en mayor grado los sesgos que pudieran acarrear los diferentes tratamientos en su asociación con la supervivencia.

Debe apuntarse además que el pronóstico se estableció a partir de las características presentes en el primer año de diagnóstico de la enfermedad, que a pesar de la importancia que se le concede en el presente (88, 90), son pocos los estudios que han considerado la asociación entre las características iniciales del LES y su pronóstico.

También se ha estimado la posibilidad de establecer la evolución futura de la enfermedad como elemento relevante para poder instituir grupos de pacientes con mayor o menor riesgo de complicaciones y diseñar estrategias terapéuticas más efectivas e integrales.

La mortalidad en la cohorte estudiada es similar a las reportadas en diversas investigaciones las cuales varían entre 6,8 % y 20,2% (27, 29, 94).

Las tasas de supervivencia a los 5, 10 y 15 años después de realizado el diagnóstico fueron de 93 %, 82,5% y 70% respectivamente, las cuales coinciden con las publicadas desde mediados de los años 1990 en los países desarrollados e incluso superiores a la de algunos países con potencial económico superior al nuestro (95).

La causa más frecuente de muerte en los casos estudiados fueron las infecciones, que para el caso del LES están favorecidas por varios factores, a

saber: las propias alteraciones inmunológicas de la enfermedad como lo constituyen el déficit del complemento, las alteraciones en la opsonización, la fagocitosis y la quimiotaxis, así como la existencia de neutropenia, linfopenia y de trastornos en la síntesis de las inmunoglobulinas entre otras (81, 82,83). La terapia con corticosteroides e inmunosupresores es otro factor que incrementa el riesgo de presentar cualquier tipo de infección por la inmunodepresión que generan (96, 97, 98)

Otros de los factores involucrados en el desarrollo de infecciones en estos pacientes lo constituyen el deterioro de la función renal que en ocasiones los acompañan, la hipofunción esplénica y la propia actividad de la enfermedad que en muchas ocasiones coexiste con procesos infecciosos (98, 99, 100)

Consideramos que es necesario en futuros estudios identificar en los pacientes ajustados a las características de nuestro medio, factores asociados al desarrollo de infecciones, para diseñar estrategias que nos permitan disminuir su incidencia y de no ser posible lo anterior, si lograr tratarlas oportunamente.

Independientemente de las ventajas obtenidas con la terapia inmunosupresora, un grupo de pacientes no logran remisión de la nefritis lúpica y evolucionan a enfermedad renal terminal. Esta última constituyó la segunda causa de muerte, sin embargo, el autor considera que el tratamiento con pulsos mensuales de ciclofosfamida como terapia de inducción y la introducción en los últimos años del micofenolato mofetil en el tratamiento de esta enfermedad, han permitido disminuir los casos que llegan a enfermedad renal terminal.

El aumento de la supervivencia ha motivado que aparezcan como causa de muerte, sobre todo en los casos de más de cinco años de evolución, afecciones asociadas a la aterosclerosis (101, 102). En la cohorte analizada constituyó la tercera causa (cuatro por eventos cardiovasculares y tres por accidentes vasculares encefálicos).

Varios estudios han confirmado que los pacientes con LES sufren de aterosclerosis prematura y acelerada independientemente de los tradicionales factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (103, 104, 105)

El LES parece constituir un factor de riesgo de desarrollo de la aterosclerosis y pudiera considerarse que la actividad patológica inflamatoria a lo largo de periodos prolongados provoca lesiones endoteliales y vasculares y predispone a la misma.

No obstante, en relación con la definición de la causa de muerte debemos señalar que en varios casos se torna difícil de definir aunque se disponga del estudio anatomopatológico, pues es una afección compleja donde pueden enmascarse diversos procesos, además muchos enfermos en etapas finales de la enfermedad presentan complicaciones sistémicas que unidas a las infecciones hacen difícil definir una causa de muerte.

Entre las variables que se asociaron a la mortalidad de los casos estudiados se encuentra la presencia de trombocitopenia al inicio de la enfermedad. La presencia de trombocitopenia le confiere gran complejidad a la evolución de los pacientes. Son numerosos los estudios que han señalado el impacto negativo de la trombocitopenia en la supervivencia (56, 106, 107) aunque pudiera estar

sobredimensionado por la asociación de esta alteración hematológica con el síndrome antifosfolípido. No obstante consideramos que la presencia de trombocitopenia pudiera identificar un grupo de pacientes con un posible curso agresivo de la enfermedad.

Varios exámenes inmunológicos se asociaron de forma significativa con una baja supervivencia: la positividad del anti DNA y los valores bajos de las fracciones C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> del complemento, ya reportado (108). A criterio del autor, dicha asociación se justifica por coincidir estas alteraciones en muchas oportunidades con enfermedad activa severa, sobre todo con participación renal. Sin embargo, es un resultado controversial, pues algunos autores no encuentran asociación entre alteraciones inmunológicas y menor supervivencia (48, 106).

Estudios previos han indicado la influencia de la enfermedad renal, sobre todo de la nefritis clase IV y los altos niveles de proteinuria y hematuria, en una baja tasa de supervivencia (27, 108, 109). Las alteraciones en los exámenes que indican la presencia de nefropatía al inicio de la enfermedad, como es el caso de creatinina elevada, alteraciones en el Addis de 2 horas, presencia de proteinuria y filtrado glomerular disminuido, se asociaron de forma significativa en el análisis univariado con una menor supervivencia. Sin embargo, no existió asociación al analizar las diversas clases de nefropatía. El autor no considera que el estudio histológico renal no aporte datos en cuanto a pronóstico de la enfermedad, pero en él debe incluirse el análisis de los índices de actividad y cronicidad histológica que son los que en última instancia aportan esta información, como ha sido señalado previamente (110). No fue posible, en este estudio, incluir el análisis de

estos índices, lo cual consideramos hubiera completado más la discusión de estos resultados.

En resumen, la presencia de trombocitopenia, la positividad de los anticuerpos anti DNA, los niveles bajos de las fracciones C<sub>3</sub> y C<sub>4</sub> del complemento, la hematuria y cilindruria en el Addis de 2 horas, la proteinuria de más de 0,5 g en 24 horas y la creatinina sérica elevada al inicio de la enfermedad se asociaron con una menor supervivencia. La trombocitopenia, la fracción C<sub>3</sub> baja del complemento y la creatinina sérica elevada fueron factores independientes predictores de baja supervivencia.

### **Conclusiones del Capítulo II**

1. Las tasas de supervivencia obtenidas a los 5,10 y 15 años de evolución de la enfermedad muestran una disminución en la medida que éste aumenta.
2. Las causas más frecuentes de muerte fueron las infecciones, la enfermedad renal crónica y la enfermedad vascular aterosclerótica.
3. Las variables sociodemográficas, clínicas e histológicas no mostraron asociación significativa con la supervivencia.
4. Las alteraciones de laboratorio e inmunológicas que se asociaron con una menor supervivencia fueron la presencia de trombocitopenia, anti-DNA elevado, complemento bajo, creatinina elevada, filtrado glomerular disminuido, sedimento urinario alterado y proteinuria de 24 horas superior a 0,5 gramos /24 horas.

5. Los indicadores pronóstico asociados a la supervivencia fueron la trombocitopenia, fracción C<sub>3</sub> baja del complemento y la creatinina sérica elevada al inicio de la enfermedad.

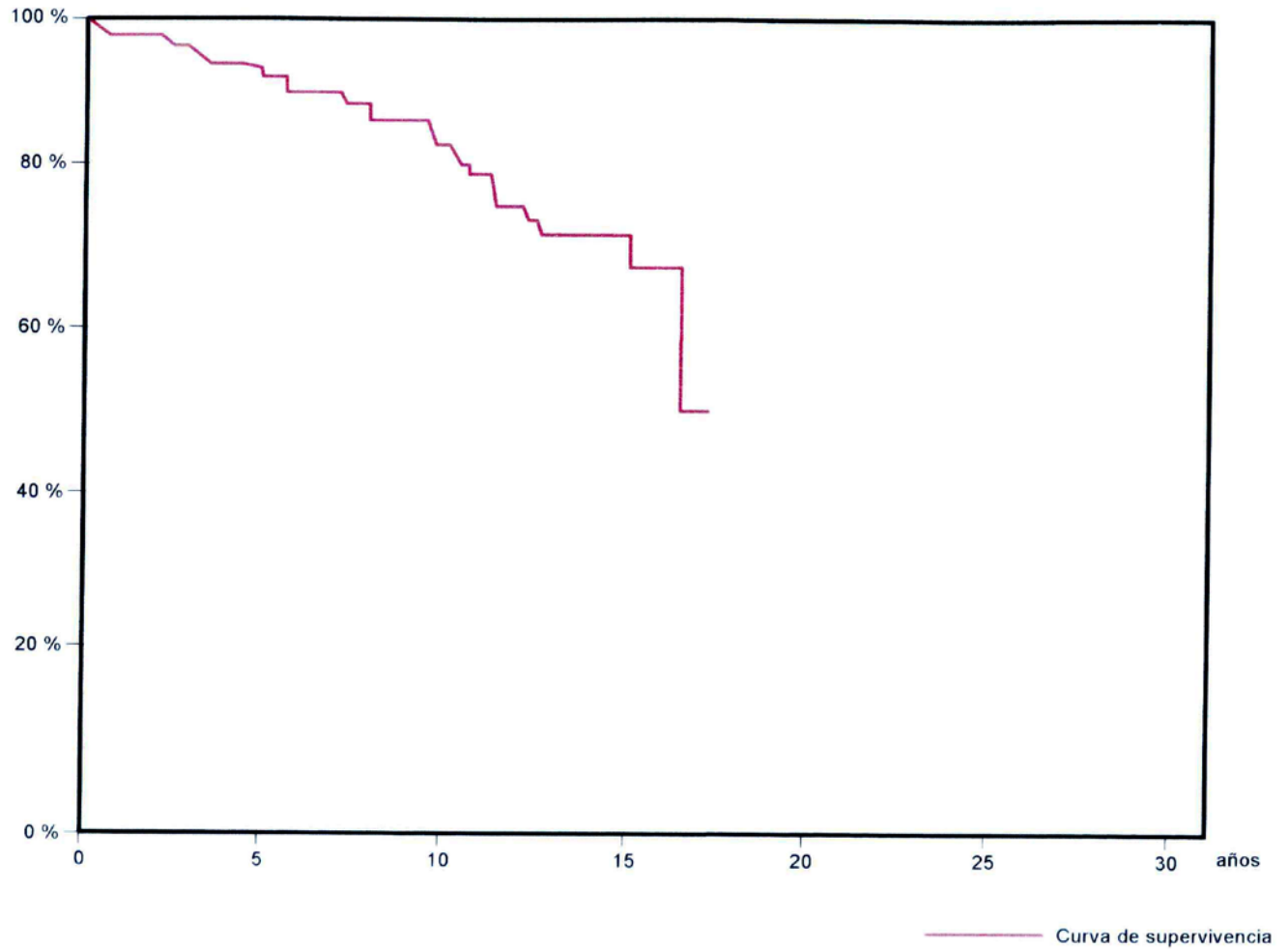


**Tabla 7 Características de los pacientes con LES. Hospital “Hermanos Ameijeiras”. Septiembre 1991- Agosto2006.**

<b>Características</b>	<b>Pacientes N = 244</b>	<b>Nº (%)</b>
<b>Resultado</b>	Vivos	210 (86,1%)
	Fallecidos	34 (13,9%)
<b>Sexo</b>	Femenino	228 (93,4%)
	Masculino	16 (6,6%)
<b>Mujeres</b>	Vivas	197 (87,4%)
	Fallecidas	31(12,6%)
<b>Hombres</b>	Vivos	13 (81,2%)
	Fallecidos	3 (18,8)
<b>Edad (años)</b>	Media	29,6
	DE	$\pm 10,2$
<b>Tiempo de Evolución (años)</b>	Media	6,5
	Rango	1-16

DE: desviación estándar

**CURVA DE SUPERVIVENCIA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO  
SERVICIO DE REUMATOLOGIA  
Hospital "Hermanos Ameijeiras"**



**Tabla 8 Causas de muerte y tiempo de evolución de los pacientes con LES.**

<b>Causa</b> <b>N = 34</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Duración de la enfermedad</b> <b>(media en años)</b>
Infecciones	11	32,3	6,3
Enfermedad renal crónica	9	26,5	10,1
Enfermedad vascular aterosclerótica	7	20,6	9,2
Lupus Activo	6	17,7	4,5
Cáncer	1	2,9	11,5

**Tabla 9 Variables clínicas y supervivencia.**

<b>Factor</b>	<b>Fallecidos (%)*</b> <b>n = 34</b>	<b>Vivos (%) **</b> <b>210</b>	<b>p</b>
Eritema Facial	22 (64,7)	130 (61,9)	0,780
Eritema Discoide	12 (35,2)	56 (26,6)	0,306
Fotosensibilidad	23 (67,6)	104 (49,5)	0,053
Alopecia	18 (52,9)	99 (47,1)	0,546
Ulceras Orales	8 (23,5)	55 (26,1)	0,731
Artritis	32 (94,1)	182 (86,6)	0,271
Convulsiones	3 (8,8)	8 (3,8)	0,136
Psicosis	1 (2,9)	9 (4,2)	0,710
Vasculitis	7 (20,5)	34 (16,1)	0,533
Serositis	6 (17,6)	27 (12,8)	0,405
Hipertensión Art	3 (8,8)	17 (8,0)	0,814

\*% calculado en base del total de pacientes fallecidos: 34

\*\*% calculado en base del total de pacientes vivos: 210

**Tabla 10 Alteraciones hematológicas e inmunológicas y supervivencia**

<b>Alteración</b>	<b>Fallecidos*</b> <b>n = 34 (%)</b>	<b>Vivos**</b> <b>n = 210 (%)</b>	<b>P</b>
Anemia	16 (47)	99 (47,1)	0,973
Leucopenia	8 (23,5)	43 (20,4)	0,705
Trombocitopenia	6 (17,6)	10 (4,7)	0,005
Anti DNA (positivo)	26 (76,4)	118 (56,1)	0,037
Fracción C <sub>3</sub> (baja)	15 (44,1)	31 (14,7)	0,000
Fracción C <sub>4</sub> (baja)	13 (38,2)	37 (17,6)	0,000
Falsos positivos para sífilis(VDRL)	4 (11,7)	25 (11,9)	0,903
Anticoagulante lupico positivo	3 (8,8)	19 (9,0)	0,241

\*% calculado en base al total de pacientes fallecidos: 34

\*\*% calculado en base al total de pacientes vivos: 210

**Tabla 11 Indicadores de nefropatía y supervivencia.**

<b>Alteración</b>	<b>Fallecidos n = 34 (%)*</b>	<b>Vivos n = 210 (%) **</b>	<b>p</b>
Addis alterado	27 (73,5)	98 (46,6)	0,004
Proteinuria > 0,5g	15 (44,1)	53 (25,3)	0,024
Creatinina elevada	9 (26,4)	10 (4,7)	0,000
Filtrado glomerular disminuido	9 (26,4)	12 (5,7)	0,000

\*% calculado en base al total de pacientes fallecidos: 34

\*\*% calculado en base al total de pacientes vivos: 210

**Tabla 12 Clases histológicas de nefritis lúpica y supervivencia.**

<b>Grado</b>	<b>Fallecidos n = 34 (%)</b>	<b>Vivos n = 210 (%)</b>	<b>p</b>
<b>I</b>	3 (8,8)	14 (6,6)	0,908
<b>II</b>	6 (17,6)	47 (22,3)	0,684
<b>III</b>	4 (11,7)	19 (9,0)	0,929
<b>IV</b>	10 (29,4)	37 (17,6)	0,553
<b>V</b>	3 (8,8)	11 (5,2)	0,976

**Tabla 13 Análisis multivariado (Modelo Cox) de variables predictoras de mortalidad**

Variable	Riesgo relativo Intervalo de confianza del 95%	P
Trombocitopenia	11,2 (1,3 - 45)	0,001
Creatinina elevada	7,7 (1,9 – 27)	0,005
C <sub>3</sub> bajo	5,4 (1,2- 19)	0,020



### **Capítulo III**

#### **Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico**

Los pacientes con LES, aunque tienen una expectativa de vida reducida cuando se comparan con población general con una mortalidad tres veces superior, debido al uso de nuevos tratamientos y cambios en la atención del paciente, diagnósticos tempranos, atención oportuna de la comorbilidades que presentan los enfermos, entre otras, se ha elevado la supervivencia de los mismos lo que ha motivado que puedan vivir durante muchos años (111, 112, 113).

Los resultados que se obtienen en la atención de los pacientes, no deben ser evaluados solamente sobre la base de los aspectos asociados al daño y la supervivencia. La calidad de vida es un factor fundamental a considerar en la atención integral de estos enfermos. Encontrar formas de mejorarla es una acción esencial para el mejor tratamiento y evolución de los mismos. Sobre este particular grupos de colaboración internacional y estudio del LES han recomendado que en las investigaciones que evalúan resultados debe ser incluida la medición de la CVRS (25, 38, 46, 114, 115).

La Organización Mundial de la Salud (**OMS**) define la calidad de vida como la percepción adecuada y correcta que tiene en sí misma una persona en el contexto cultural y de valores en que está inmersa, en relación con sus objetivos, normas, esperanzas e inquietudes. Su percepción puede estar influida por la salud física, psíquica, el nivel de independencia y las relaciones sociales de la persona (116).

Actualmente existe un auge en el enfoque de la enfermedad dentro de un contexto más personal, en que se consideran tanto los factores psicológicos como los sociales y la implicación que su presencia tiene en la vida del paciente, en su calidad de vida y en el deterioro o pérdida causada por la presencia de la enfermedad.

La CVRS se refiere a aspectos de la vida que se pueden ver afectados por la enfermedad, estos pueden ser físicos, psicológicos y sociales, lo que ocurre con mucha frecuencia en las enfermedades crónicas, dentro de las cuales se encuentra el LES (24).

Antes de desarrollar instrumentos específicos para medir la CVRS en el LES, que se consideran más sensibles a los cambios y apropiados para evaluar intervenciones terapéuticas específicas, el instrumento genérico SF-36 ha sido recomendado como el principal para determinar la CVRS en esta enfermedad (41). Este instrumento tiene características que favorecen su utilización en los pacientes con LES como enfermedad crónica.

El instrumento consta de ocho dimensiones en las cuales está presente la evaluación de la fatiga, el estado de salud general y la función social, todas características importantes a considerar en los enfermos con LES. **El SF-36**, solo tiene 36 preguntas factibles de responder aunque el paciente tenga baja escolaridad. Ha permitido su transculturación y su validación en diversos países y se encuentra disponible en varios idiomas: inglés, chino y español (42, 117, 118, 119, 120, 121).

Revisiones recientes sobre CVRS y LES han mostrado que la misma se encuentra reducida de forma similar a la de varias enfermedades, como el síndrome de inmunodeficiencia humana adquirido, la artritis reumatoide, la artropatía psoriásica y el estado post infarto del miocardio (24, 122).

Diversos estudios han analizado factores que en pacientes con LES pudieran tener influencia en la CVRS, algunos de estos son la etnia y el nivel socioeconómico, con los que se encuentran resultados contradictorios. **Devins** en una investigación que abordó estos aspectos, encontró que los blancos tenían los mayores niveles de CVRS y los negros los más bajos (44). **Thumboo**, por su parte, señaló que no existían diferencias entre los distintos grupos étnicos lo que podría estar relacionado con que todos los grupos tenían similar nivel socioeconómico e igual acceso a los sistemas de salud, por lo que él concluye que una peor CVRS en algunos grupos étnicos pudiera ser resultado de influencias socioeconómicas (43).

Sin embargo, esta relación entre etnia y nivel socioeconómico es compleja, como lo señaló G. Alarcón en una investigación en cuyos resultados se evidenció que la etnia afroamericana se asoció con menor CVRS en solamente algunas de las dimensiones del SF-36, sin embargo, un peor nivel social (sin tener relación con la etnia) fue el más fuerte predictor de niveles más bajos de CVRS en todas las dimensiones. (25)

La influencia que tiene la actividad de la enfermedad y el daño sobre la CVRS en estos pacientes ha sido estudiada, y los resultados son también contradictorios. Estudios como los de **Gladman** y **Gilboe** no encontraron asociación entre

ninguna de las dimensiones del SF- 36 y la actividad de la enfermedad medida por el **SLEDAI** (46, 47).

Sin embargo, un estudio realizado por **Vu** reportó que altos niveles de actividad de la enfermedad determinados por **SLEDAI** se correlacionaban con bajas puntuaciones de CVRS en dos dimensiones del **SF-36**, el dolor corporal y la salud general (49). Otro estudio, que utilizó una versión del **SLEDAI** para medir la actividad, el **MEXSLEDAI** reportó una negativa correlación entre alta actividad de la enfermedad y el componente físico de la calidad de vida (123).

La asociación del daño con la CVRS también es contradictoria. Existen estudios donde no se encuentra correlación entre el daño y las dimensiones del **SF-36** (26, 124, 125) y otros detectan moderadas o débiles correlaciones negativas (47, 49, 117, 126).

Otras variables que han sido analizadas en cuanto su influencia en la CVRS de los pacientes con esta enfermedad son la edad y el tiempo de evolución de la misma. En el caso de la edad, la mayoría de los estudios reportan una correlación negativa con la CVRS (22, 23, 39, 42, 45, 47, 117, 124, 127, 128). Sin embargo, aunque la edad parece tener un negativo impacto sobre aquella (17), hay autores que no encuentran correlación (49, 129, 130, 131).

La influencia del tiempo de evolución de la enfermedad es aún menos clara. Un mayor tiempo de evolución se ha correlacionado con mejor salud física (130), mejor salud mental (45, 131) y mejor rol emocional (131). Sin embargo, existen otros estudios en que se reporta peor salud física asociada a mayor tiempo de evolución (119)

Existen características propias de la enfermedad que han sido identificadas como predictoras de los niveles de CVRS, tal es el caso de la enfermedad renal, la presencia de anticuerpos Anti DNA y la hipocomplementemia (128).

La calidad de vida, varía de un país a otro, en dependencia de características étnicas, socioeconómicas y culturales e incluso por características particulares de la propia enfermedad. Asimismo, es importante identificar factores que pueden influir sobre ella y que pudieran permitir efectuar acciones sobre los que inciden de forma negativa.

En Cuba no existen experiencias previas de estudios de CVRS en el LES por lo que resulta de gran importancia realizar investigaciones que aporten conocimientos del comportamiento de la misma en estos enfermos y de los factores o indicadores que se asocian a ella en nuestro contexto para poder utilizarlos en la atención integral de estos pacientes y lograr mejorar sus niveles de calidad de vida.

El presente estudio tiene los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Determinar indicadores pronóstico asociados a la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con LES.

Objetivos específicos.

1. Identificar las características de la CVRS en pacientes con LES.
2. Determinar la asociación de un grupo de variables seleccionadas con la CVRS.

### 3.1 Pacientes y Método:

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. El universo de pacientes estuvo constituido por 205 enfermos diagnosticados de LES que fueron atendidos en consulta de protocolo de LES o en el área de hospitalización del Servicio de Reumatología del hospital “Hermanos Ameijeiras” entre junio de 2007 y junio 2008. La muestra quedó conformada por 150 pacientes que poseían cuatro o más criterios de clasificación para LES (60) (**Anexo 3**). Fueron excluidos los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos o trastornos mentales que le impedían llenar el cuestionario autoadministrado **SF-36** inclusive con ayuda de un acompañante.

A los pacientes se les llenó una ficha con datos generales como la edad, tiempo de evolución de la enfermedad, sexo, color de la piel, nivel escolar y ocupación. Se les administró el instrumento **SF-36 (Anexo 5)** conjuntamente con una evaluación del nivel de actividad de la enfermedad y de daño, para lo cual se aplicó el instrumento **MEXSLEDAI (Anexo 6)** y el **SLICC/ACR, (Anexo 2)** respectivamente, todos programados en el protocolo asistencial de estos pacientes.

Independientemente de la información recogida con los instrumentos aplicados se tomaron además los criterios de clasificación que presentó la enfermedad cuando se diagnosticó o en el primer año, así como la presencia en el momento de la evaluación de fibromialgia secundaria, según el cumplimiento de criterios de clasificación de la misma de 1990 (45) y los tratamientos recibidos durante la

evolución de la enfermedad con las dosis acumuladas, aspectos que fueron tomados en cuenta para la selección de indicadores pronóstico.

Ver operacionalización de las variables fundamentales incluidas en el estudio

**(Anexo4)**

Los ocho conceptos de salud (dimensiones) determinados en el **SF-36** se resumen de la siguiente forma, las cuatro primeras del componente físico y las cuatro siguientes del componente mental:

1. Función física: Grado en el que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria, como el cuidado personal, caminar, subir escaleras, coger o transportar cargas, y realizar esfuerzos moderados e intensos.
2. Rol físico: Grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo como consecuencia un rendimiento menor del deseado, o limitando el tipo de actividades que se puede realizar o incrementando la dificultad de las mismas.
3. Dolor corporal: Medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar.
4. Salud general: Valoración personal del estado de salud, que incluye la situación actual y las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar.
5. Vitalidad: Sentimiento de energía y vitalidad, frente al de cansancio y desánimo.
6. Función social: Grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual.

7. Rol emocional: Grado en el que los problemas emocionales afectan al trabajo y otras actividades diarias, considerando la reducción del tiempo dedicado, disminución del rendimiento y del esmero en el trabajo.

8. Salud mental: Valoración de la salud mental general, considerando la depresión, ansiedad, autocontrol, y bienestar general.

Para la valoración de la CVRS como es percibida por los pacientes, se operativizó con una medición cuantitativa a través del índice establecido en el Cuestionario de Salud **SF-36 Health Survey** adaptado y transculturalmente por Alonso J. y cols. del Departamento de Epidemiología y Salud Pública del Instituto Municipal de Investigación Médica de la Universidad Autónoma de Barcelona. (121).

Las escalas del **SF-36** están ordenadas de forma tal que, a mayor puntuación, mejor es el estado de salud percibida por el enfermo y viceversa. Para cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). En caso de que falte información, si se han contestado al menos el 50% de los ítems de una escala, los autores recomiendan sustituir cualquier ítem ausente por el promedio de los ítems completados de ésta. En caso contrario (más del 50% de ítems no contestados), la puntuación de dicha escala no se calculó.

### 3.2 Análisis Estadístico

Se confeccionó una base de datos en Excel con la información recolectada, y se procesó de forma automatizada utilizando el paquete estadístico SPSS-PC en su



versión 10.0 para **Windows**. Se emplearon medidas de resumen para datos cuantitativos (promedios y desviación estándar). Para las variables cualitativas se confeccionaron tablas de contingencia de dos entradas y se resumieron los datos utilizando frecuencias absolutas y relativas.

Para comprobar la relación entre dos variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación de la “**r**” de **Pearson**, cuando las variables siguieron una distribución normal y la prueba de **Spearman** para las variables que no siguieron dicha distribución. El nivel de significación estadístico se estableció en un valor de  $p < 0,05$

Se establecieron las distribuciones de frecuencia y las medidas de tendencia central para cada una de las ocho dimensiones del **SF-36**. Se aplicó la prueba de chi cuadrado para establecer las asociaciones entre la salud percibida, y las variables sociodemográficas y clínicas seleccionadas.

Para cada dimensión de salud se calcularon la media, la mediana, la desviación estándar y la proporción de los individuos con la puntuación máxima (efecto techo) y mínima (efecto suelo)

Los datos de naturaleza semicuantitativa se analizaron mediante el test t de Student y el análisis de la varianza, mientras que las variables cualitativas y la comparación entre proporciones mediante el test de la  $X^2$ .

Se analizó si existía correlación entre las puntuaciones de CVRS y las obtenidas para el caso de la medición de la actividad y de daño agrupados los pacientes según la magnitud de los mismos. También se determinó la asociación entre las

características sociodemográficas, la presencia de fibromialgia y los tratamientos utilizados con la CVRS.

Se utilizó un modelo de regresión lineal para determinar la asociación de las variables de forma independientes con las dimensiones del **SF-36**, en el mismo fueron incluidas las variables significativas del análisis univariado. De este análisis se seleccionaron las variables que fueron estadísticamente significativas para conformar los indicadores pronóstico asociados a la CVRS unidas a las variables clínicas presentes al inicio de la enfermedad que mostraron asociación significativa con ella en el análisis univariado. El estudio fue aprobado por el departamento de investigaciones del hospital.

### 3.3 Resultados

De los 150 pacientes incluidos (**Tabla 14**), 135 (90%) fueron del sexo femenino, con una edad media en el momento del estudio de 38,5 años y un rango entre los 18 y 76 años.

El tiempo de evolución de la enfermedad fue en promedio de 10,7 años y un rango entre 1 y 39 años.

El color de piel blanco fue el más frecuente en 110 (73,3%) de los pacientes. Las categorías de nivel escolar superior, medio superior y medio fueron ocupadas por 142 (94,7%) pacientes y el nivel primario por 8 casos (5,3%).

Los pacientes que tenían ocupación con remuneración eran 71 (47,3%), y sin ocupación se encontraban 70 (46,7%), 9 de los casos eran estudiantes, lo que representa el 6% de la muestra.

Los pacientes con enfermedad inactiva (**MEXSLEDAI** de 0 a 2) fueron 93 (62%) y con enfermedad activa (**MEXSLEDAI** mayor de 2) fueron 57 (38%) con una media de 3,10 puntos y un rango de actividad entre 3 y 18 puntos.

En relación con el daño acumulado, presentaban daño (valor distinto a 0 punto) 52 pacientes (34,7%) y no presentaban daño 98 (65,3%). La media de puntuación del mismo fue de 0,53 con un rango entre 0 y 4 puntos.

Con relación a la medición de las dimensiones de CVRS, las puntuaciones medias de las ocho dimensiones son mostradas en la **Tabla 15**. La menor puntuación la obtuvo la dimensión salud general con una puntuación promedio de 38.6. Mientras que la mayor la obtiene la dimensión que mide la función social con un promedio de 70.4 puntos.

La asociación entre la edad de los pacientes y la CVRS se muestra en la **Tabla 16**. Los pacientes con más de 40 años obtuvieron una puntuación menor (58,1) que los de menos de 20 años (75,6). La función física, como una de las dimensiones del componente físico, mostró asociación con la CVRS,

De las dimensiones del componente mental dos presentaron asociación estadísticamente significativas con la CVRS: la vitalidad y el rol emocional, ambas con ( $p = 0.046$ ).

Las **Tablas 17,18 y 19** se muestran los resultados del análisis de la asociación de la CVRS con las variables tiempo de evolución de la enfermedad, sexo y coloración de la piel donde no se observa asociación significativa de ellas con la CVRS

El análisis de la influencia del nivel escolar de los pacientes sobre la CVRS se muestra en la **Tabla 20**, éste mostró en la dimensión función física que los pacientes con nivel primario tenían niveles de CVRS menores significativamente que los pacientes con otros niveles escolares y aunque no existieron diferencias significativas en las otras dimensiones los pacientes con el nivel primario tenían niveles inferiores de CVRS.

En la **Tabla 20** se muestran los resultados de las diferentes dimensiones y la escolaridad. Se observa que las menores puntuaciones en general recayeron en los pacientes con nivel primario de escolaridad. Se observa además que existió asociación significativa solamente entre la dimensión de la función física y la escolaridad con ( $p = 0.034$ ).

Con relación a la ocupación laboral y la CVRS (**Tabla 21**), varias fueron las dimensiones en las cuales se encontró asociación estadísticamente significativa. Se puede observar que la mayor puntuación se obtuvo en el grupo de los pacientes con ocupación y dentro de éstos la dimensión de la función física, la función social y el rol emocional. Las puntuaciones más bajas están en el grupo de enfermos sin ocupación siendo la dimensión de la salud general la que menor puntuación obtuvo. Se encontró asociación significativa en las dimensiones de la función física, salud general y salud mental con ( $p = 0,002$ ), ( $p = 0,018$ ) y ( $p = 0,012$ ) respectivamente con la variable ocupación laboral.

Las restantes dimensiones del **SF-36** no mostraron asociación significativa, aunque al analizar los resultados de tener o no ocupación laboral estos últimos exhibieron menores valores de CVRS en las diferentes dimensiones.

Los resultados relacionados con la CVRS, la actividad de la enfermedad y el daño se muestran en la **Tabla 22**. Se observa que en la dimensión función física, hubo correlación negativa con la presencia de daño determinada por el instrumento **SLICC/ACR**  $-0,274$  ( $p = 0,001$ ).

La actividad de la enfermedad, se correlacionó inversamente con la CVRS de manera estadísticamente significativa en cuatro dimensiones. Tres de ellas, le corresponden al componente físico: la función física  $-0,168$  ( $p = 0,040$ ), rol físico  $-0,201$  ( $p = 0,014$ ), salud general  $-0,185$  ( $p = 0,023$ ). La otra dimensión le correspondió a la función social con  $-0,169$  ( $p = 0,038$ ) del componente mental.

Las **Tablas 23 y 24**, muestran el resultado del análisis que se realizó buscando si existía asociación entre características clínicas de la enfermedad presentes al inicio de la enfermedad y la CVRS ulterior de los pacientes. Fueron las manifestaciones dermatológicas y las osteomioarticulares las que se asociaron con algunas de las dimensiones de la CVRS.

Los pacientes con manifestaciones dermatológicas presentaron en la dimensión del componente mental, salud mental, una media de 56,2 puntos, mientras que en los que no tenían alteraciones dermatológicas la puntuación fue de 66,9 puntos con una diferencia significativa entre ambos grupos. ( $p = 0,010$ ).

Con relación a las manifestaciones osteomioarticulares se evidencia en la tabla que la significación entre el grupo con y sin manifestaciones fue en la función física 62,8/ 72,2 ( $p = 0,048$ ), rol físico 46,6/68,7 ( $p = 0,031$ ), dolor corporal 57,3/69,0 ( $p = 0,043$ ) y función social 68,4/ 80,6 ( $p = 0,029$ ).

Excepto en salud general, en el resto de las dimensiones aunque no fueron significativos, los resultados tuvieron valores de puntuación menores en los pacientes con manifestaciones osteomioarticulares.

Las manifestaciones hematológicas, neurológicas, renales y la presencia de serositis, no mostraron asociación con los valores de puntuación obtenidos al medir la CVRS.

En el estudio se incluyó la detección de la posible asociación existente entre el uso de algunos medicamentos comunes al tratamiento de esta enfermedad, así, como de sus dosis acumuladas y la CVRS de los pacientes.

La **Tabla 25**, muestra los resultados del análisis de la dosis acumulada de ciclofosfamida. Se puede apreciar que las puntuaciones en las ocho dimensiones del SF-36 son mayores en los pacientes con dosis acumuladas de ciclofosfamida superiores a los seis gramos que en los que no han llegado a estas dosis acumuladas. Las diferencias son significativas en el componente físico en la dimensión rol físico ( $p=0,001$ ) y en el componente mental en la dimensión función social ( $p=0,023$ ).

Se estudiaron, además, los corticosteroides que fueron utilizados en el 100% de los casos incluidos, los antipalúdicos usados en 62 pacientes (41,3%), la azathioprina utilizada en 50 casos (33,3%) no encontrándose asociación significativa con ninguna de las dimensiones de la CVRS.

Los resultados relacionados con la fibromialgia secundaria, se muestran en la **Tabla 26** y se observa que estuvo presente solamente en 13 pacientes (8,7%).

No se encontró diferencias significativas entre los pacientes con presencia o no

de la fibromialgia y la CVRS. Las puntuaciones obtenidas en ambos grupos son muy similares en todas las dimensiones.

Finalmente, en la **Tabla 27** se muestran los resultados obtenidos en el análisis multivariado por medio de una regresión lineal, para identificar las variables independientes asociadas a la CVRS. En ella se aprecia una asociación negativa de la edad con respecto a la dimensión función física, la actividad de la enfermedad mostró una asociación negativa con varias dimensiones, tanto del componente físico (función física, dolor corporal, salud general) como del componente mental (vitalidad), el daño fue una variable que se asoció en este análisis también con varias dimensiones, del componente físico (función física, dolor corporal) del componente mental (función social y rol emocional). Las dosis acumuladas de tratamiento con ciclofosfamida mostró una asociación positiva con el rol físico y la función social y la existencia de ocupación remunerada mostró asociación positiva con el rol emocional.

### **3.4 Discusión:**

La detención o reducción de actividades de la vida diaria consideradas por los pacientes como importantes, pueden ser: laborales, de estudio o de relación, tal es el caso por ejemplo de tener que evitar la exposición al sol en actividades laborales o sociales, puede influir en reducir la apreciación que sobre su CVRS tienen los enfermos, incluso en casos donde la enfermedad no tenga un comportamiento muy agresivo.

Las variables tales como sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, actividad y daño, tenían características similares a las de otros casos estudiados

en trabajos relacionados con la CVRS de enfermos con LES (22, 123, 132, 133, 134) con la excepción del tiempo de evolución que en esta investigación fue mayor que en el de dichos estudios.

La CVRS al variar según el contexto socio cultural del medio en que viven los pacientes con LES, puede ser afectada, entre otros aspectos, por la cultura. Se hace necesario, que la misma sea considerada, en dependencia de las diferencias que tienen las distintas poblaciones, lo que acentúa la necesidad de realizar estudios en nuestro medio.

Como se observó en los resultados, las puntuaciones de las dimensiones del componente físico fueron las más afectadas en los pacientes estudiados, en particular el rol físico y la salud general y dentro de las del componente mental la vitalidad.

La salud general fue la de menor puntuación en los pacientes, lo que traduce la percepción que tiene el enfermo de su estado de salud en forma general, la disminución va muy relacionada con la sensación que tiene del deterioro de su bienestar físico.

La vitalidad, que fue la dimensión de más baja puntuación de las del componente mental, es una dimensión que constituye un puente de unión entre el componente físico y mental probablemente porque la vitalidad los contiene a ambos: físicos (fatiga, debilidad) y psicológicos (desmotivación, depresión, tensión) e indica el nivel de energía que percibe la persona y su reducción puede ser debida a causas físicas pero también psicológicas (39).



Las puntuaciones de las distintas dimensiones mostraron desviaciones estándares que hablan de la variabilidad de las respuestas de los pacientes, dado, según nuestro criterio, por las diferentes formas de expresión de la enfermedad, el daño, los tratamientos, por la personalidad del paciente y sus características sociopsicológicas, por citar algunos, que puede influir positiva o negativamente en la percepción que tiene de su CVRS. La caracterización biopsicosocial de los pacientes desde los inicios de la enfermedad permitiría un tratamiento integral y diferenciado para su mejor enfrentamiento a la misma.

La relación entre la edad y la CVRS es controversial, aunque predominan estudios en los cuales se encuentra una asociación negativa, **Doria, Rinaldi y Zheng** (26, 39,134), reportaron que la edad tenía un efecto negativo en la CVRS, mientras que **Khanna** (123) demostró que no había correlación.

En este estudio, el análisis univariado mostró que tres de las dimensiones tenían asociación con la edad. Con la función física, la edad presentó una asociación inversa, posiblemente por las limitaciones propias del envejecimiento incrementadas por la enfermedad ya que las menores puntuaciones se obtuvieron en los pacientes con 40 y más años.

La vitalidad y el rol emocional presentaron asociación con la edad, las puntuaciones de los pacientes del grupo de edad comprendido entre 20 a 40 años tuvieron los valores mayores que los de los dos grupos de edades extremas, incluso con puntuaciones menores en estas dos dimensiones en los pacientes con menos de 20 años.

Una posible explicación sería que el conocimiento por parte de los pacientes de padecer LES, como una enfermedad crónica o sea para toda la vida, tiene un fuerte impacto, en principio, en términos de la CVRS, sobre todo, cuando son muy jóvenes y no se ha alcanzado la estabilidad física, psicológica y social.

El tiempo de evolución de la enfermedad en este estudio no se asoció con ninguna de las dimensiones del **SF-36** lo que concuerda con otros resultados encontrados en la literatura internacional (135, 136). Otros investigadores, han reportado asociación entre mayor tiempo de evolución y mayores niveles de CVRS debido posiblemente a mejor control de la enfermedad con el tiempo y a un mejor ajuste de las personas a las condiciones que impone esta enfermedad crónica (132).

Otras variables sociodemográficas como el sexo y la coloración de la piel, en este estudio, no mostraron asociación con ninguna de las dimensiones del SF-36.

La etnia es una variable que en algunas investigaciones ha mostrado asociación con la CVRS. Se ha encontrado la raza afroamericana asociada a menores niveles de CVRS, aunque vinculado a menores ingresos económicos (25, 137, 138).

Cuando vemos los resultados de las puntuaciones del **SF- 36** en varios de los estudios publicados realizados en pacientes con LES (135, 136, 137) y las comparamos con las de esta investigación, son muy similares, razón por la que se considera que el LES produce un impacto similar en la CVRS de los pacientes.

Las puntuaciones de las dimensiones fueron inferiores en los pacientes con nivel primario de educación, el cual fue además el grupo menos numeroso acorde con el nivel de instrucción que posee la población cubana. En la dimensión función física existió asociación significativa con el nivel escolar.

Los pacientes que no tenían ocupación laboral remunerada en alguna de sus formas, tuvieron los niveles más bajos en todas las puntuaciones de las dimensiones que indican la CVRS, lo que se evidencia cuando se compara con los pacientes que si tenían ocupación. Incluso, las diferencias fueron estadísticamente significativas en tres de las dimensiones, la función física, la salud general y la salud mental.

El 46,7% de los pacientes con LES no tenían ocupación laboral, la mayoría no trabajaban por problemas relacionados según ellos con su enfermedad. La tasa de no ocupación en pacientes con LES ha sido reportada que oscila entre un 19% y 52% (139, 140, 141, 142), por lo que la encontrada en este estudio está entre los valores más altos reportados.

Los pacientes con LES, pueden, por sus limitaciones funcionales físicas o psíquicas, disminuir su capacidad laboral la cual los puede llevar a incapacidad laboral temporal o permanente. Esta situación tiene repercusiones negativas en la CVRS ya que el aislamiento social a que se someten, la disminución de la autoestima que acarrea y la repercusión económica al verse reducido los ingresos por concepto de salario, entre otros, son factores que seguramente influyen en muchas de las dimensiones de la CVRS.

La mayoría de los estudios que analizan la asociación entre ocupación y CVRS en pacientes con LES han sido realizados en Estados Unidos (139, 141, 142, 143). Los resultados no puedan ser extrapolados totalmente a otros países, las diferencias socioeconómicas, étnicas y de los sistemas públicos, privados y mixtos de salud son factores que pueden influir en ello y llevarnos a un error en la aplicación indiscriminada de los mismos.

Un estudio realizado en Holanda, reportó que los pacientes que no tenían un trabajo remunerado, tenían significativamente menores puntuaciones en varios de los componentes del SF-36, incluidos la función física y social, la salud mental, el dolor corporal, la vitalidad y la salud general. La tasa de no ocupación alcanzaba un valor de 59%. Estos investigadores justificaban esta elevada tasa a la fácil accesibilidad al sistema de salud público con la posibilidad de obtener una pensión por discapacidad, incluso con un valor superior al de Estados Unidos y Canadá (144)

En esta investigación se constata la asociación entre no ocupación y bajas puntuaciones en las dimensiones función física, salud general y salud mental al igual que había sido constatada en el estudio holandés, el cual tenía además reportado una prevalencia de pacientes con daño del 52% que a nuestro modo de ver sería otra de las justificaciones de la elevada tasa de no empleo por no decir que la primera. En nuestro caso aunque la prevalencia de daño fue de 34,7% consideramos que también influyó, como una de las causas principales, en la elevada tasa de no empleo (46,7%) si tenemos en cuenta que generalmente el mismo está asociado a la dimensión función física.

La pérdida de empleo de estos pacientes no solamente tiene un efecto negativo en su calidad de vida sino que tiene un impacto desfavorable en la sociedad en general, al aumentar, por ejemplo, los costos económicos por concepto de enfermedad.

La atención integral de estos pacientes garantiza un mejor manejo de los mismos y un mayor conocimiento de sus potencialidades laborales por lo que a nuestro juicio deben desarrollarse estrategias de atención que reduzcan las incapacidades laborales temporales o permanentes y lograr una mejor adaptación de los pacientes a las limitaciones de su enfermedad que le permitan mantener una actividad laboral de acuerdo a sus posibilidades y disminuir no solo el deterioro de la calidad de vida de los enfermos sino también el impacto negativo que provoca sobre la seguridad social.

El análisis de la correlación existente entre actividad de la enfermedad y el daño provocado por la misma en la CVRS, arrojó una mayor correlación de la actividad de forma significativa, en cuatro de las dimensiones evaluadas para determinar la CVRS la función física, el rol físico, la salud general y la función social, mientras que, otras de las dimensiones están muy próximas a correlacionarse con la actividad. El daño sin embargo, se correlacionó con la CVRS en una sola dimensión, la función física, que es la dimensión también reportada como asociada con el daño por otros estudios (42, 117).

El autor de esta investigación considera que la actividad debe tener una mayor correlación con la CVRS que el daño, puesto que, la primera representa un rápido cambio en el estado de salud de los pacientes, caracterizado

generalmente, por dolores osteomioarticulares, fiebre alta, afectación marcada del estado general, cambios bruscos en el aspecto externo por lesiones cutáneas de reciente instalación que obviamente tiene un fuerte impacto en la calidad de vida de las personas, sin embargo, el daño se instaura de manera progresiva permitiendo, en dependencia de los recursos psicológicos, de la personalidad y otros recursos, desarrollar elementos de compensación para disminuir los efectos que el mismo produce sobre la CVRS.

Aunque existe acuerdo en aceptar que la CVRS se encuentra deteriorada en los pacientes con LES, su asociación con la actividad de la enfermedad continua siendo un tema controversial. Varios estudios de carácter transversal han demostrado asociación entre CVRS y actividad de la enfermedad (42, 117, 134, 145), pero otros no han encontrado ninguna correlación (25, 26, 135, 146, 147). Las diferencias existentes entre los estudios pudieran estar parcialmente explicadas por los diferentes instrumentos que se utilizan para medir la actividad y también porque la frecuencia y la intensidad de los casos activos es diferente de un estudio a otro.

En esta investigación, en la que varias de las dimensiones mostraron correlación con la actividad, se encontró una frecuencia de casos activos del 38% superior a dos de los trabajos en que no se encontró correlación (26, 135).

Consideramos que se requerirán investigaciones en este sentido para aclarar más este aspecto controversial entre la CVRS y la actividad de la enfermedad, pues hasta en reportes donde no se ha encontrado asociación, se ha señalado que casos con persistente actividad por período de dos años han tenido

reducción significativa de algunos de las dimensiones del SF-36 como el dolor corporal y la salud general (135).

Solo los síntomas osteomioarticulares, la artralgia, la artritis y las manifestaciones dermatológicas presentes al inicio de la enfermedad se asociaron con reducción de dimensiones del SF-36, los primeros con algunas dimensiones del componente físico (función física, rol físico y dolor corporal) y las manifestaciones dermatológicas con una del componente mental ( la salud mental). Un estudio realizado en Italia por Doria reportó un resultado similar (26). El resultado obtenido en esta investigación nos permite considerar que existe un grupo de pacientes que sin tener manifestaciones en órganos y sistemas que comprometan la vida, pueden tener afectación de su CVRS, lo cual debe considerarse a la hora de la atención a los mismos dándole la importancia que la sintomatología tiene, en cuanto a su seguimiento, el enfoque de sus limitaciones, que en última instancia están determinando su calidad de vida y por ende al éxito o fracaso del tratamiento impuesto.

La observación anterior se ajusta también a otro aspecto considerado en la investigación, que es la repercusión que puede tener la presencia de fibromialgia secundaria en la CVRS de los pacientes. Algunos investigadores la han considerado como una de las variables que con mayor significación estadística se asocia a disminución de los niveles de CVRS en estos pacientes (25, 147).

La frecuencia de coincidir la fibromialgia secundaria en pacientes con LES, ha sido reportada de forma diferente; Valencia Flores y cols han planteado que la misma varía en relación con las características étnicas de la población (148).

En Norteamérica la coincidencia de ambas enfermedades ha sido reportada en un 22% de los casos (149) y de un 25% fue publicada en Australia, (150). Sin embargo, porcentajes más bajos han sido reportados en la India y en España 8,2 y 10% respectivamente (151,152).

Un estudio realizado en México encontró también una baja prevalencia de la enfermedad en pacientes con LES, de un 9,5% (148). Una investigación que incluyó varias etnias, encontró una fuerte asociación entre población caucásica y la presencia de fibromialgia y una asociación negativa de la etnia afroamericana con la presencia de la enfermedad (153).

En nuestra investigación, la coincidencia de fibromialgia en los pacientes fue de 8,7%, 13 de los 150 pacientes cumplían los criterios de la ACR para el diagnóstico de fibromialgia. La baja prevalencia podría ser una de las justificaciones a la no existencia de asociación de ella con ninguna de las dimensiones del **SF-36**, en los pacientes estudiados, otra de las justificaciones, según nuestro criterio, pudiera estar relacionada con la no coincidencia de actividad de la enfermedad en las pacientes con fibromialgia secundaria.

Los efectos que pudieran tener sobre la CVRS, los medicamentos utilizados en el tratamiento del LES, fueron analizados y solo existió asociación entre las dosis acumuladas de la ciclofosfamida y los niveles de CVRS, los pacientes con mayores dosis acumuladas del medicamento presentaron mayores puntuaciones en algunas de las dimensiones del **SF-36**. Este resultado pudiera ser contradictorio dado el conocimiento de los efectos adversos que tiene este medicamento, dentro de los que se encuentran reacciones inmediatas como las



nauseas y vómitos fundamentalmente, mediatas como la alopecia y tardías como la infertilidad y la malignidad (154).

La adecuada indicación de esta medicación para tratar manifestaciones severas de la enfermedad como la nefritis lúpica proliferativa, en que el tratamiento con pulsos endovenosos intermitentes ha demostrado su eficacia, justifica que otros trabajos que también han analizado este aspecto encontraran que la ciclofosfamida no se asocia a deterioro de la CVRS de los pacientes con LES, incluso que se produce mejoría de la misma en algunas de las dimensiones del SF-36 con este tratamiento en el periodo de tiempo que fueron seguidos los pacientes (132, 155).

Consideramos que este tratamiento al lograr, en muchos casos, inactivar manifestaciones de la enfermedad, e incluso en algunos alcanzar la remisión de afecciones severas donde no se ha logrado este resultado utilizando otras opciones terapéuticas con menos efectos adversos, influye en mejorar los niveles de CVRS de los pacientes.

Las variables que mostraron una mayor asociación de forma independiente con la CVRS fueron la actividad y el daño consideramos que ambas muy asociadas de una u otra manera con los tratamientos, por lo que aprovechamos para señalar que en una afección tan variable y compleja como esta deben considerarse para una mejor atención integral de los enfermos la interrelación entre los distintos factores que pueden influir sobre la enfermedad, no solo aquellos que muestren significación en un análisis estadístico.

**Conclusiones del Capítulo III:**

1. La CVRS de los pacientes estudiados se caracterizó por menores niveles de en las dimensiones del componente físico y dentro de éste la dimensión salud general fue la más afectada.
2. La edad, el nivel escolar y la ocupación mostraron asociación con varias dimensiones del componente físico y mental de la CVRS. Edades más jóvenes presentaron menores puntuaciones en dimensiones del componente mental. Los pacientes con nivel escolar primario y sin ocupación presentaron las menores puntuaciones en todas las dimensiones de la CVRS.
3. La actividad de la enfermedad se correlacionó con el deterioro de la CVRS en las dimensiones función física, rol físico, salud general y función social, mientras que el daño solamente con la función física.
4. Las manifestaciones dermatológicas en la dimensión salud mental y las osteomioarticulares en las dimensiones función física, rol físico, dolor corporal y función social mostraron asociación con la CVRS. Manifestaciones mayores como las hematológicas, renales y neurológicas no mostraron asociación.
5. Los indicadores pronósticos asociados a la CVRS identificados en este trabajo son, la edad, la actividad de la enfermedad, el daño, la dosis acumulada de ciclofosfamida, la ocupación y la presencia de síntomas osteomioarticulares y dermatológicos al inicio de la enfermedad.

**Tabla 14 Características sociodemográficas, de actividad y daño de la muestra de pacientes**

Edad media (rango) en años	38,5 (18-76)
Tiempo de evolución en años media (rango)	10,7 (1-39)
Sexo F/M	135/15
Color de la piel N° (%)	
Blanca	110 (73,3)
Mestiza	19 (12,7)
Negra	21 (14)
Nivel Escolar N° (%)	
Superior	39 (26)
Medio Superior	56 (37,4)
Medio	47 (31,3)
Primario	8 (5,3)
Ocupación N° (%)	
Con ocupación	71 (47,3)
Sin ocupación	70 (46,7)
Estudiantes	9 (6)
Mex SLEDAI media (rango)	3,10 (0-18)
SLICC/ACR media (rango)	0,53 (0-4)

**Tabla 15 CVRS de los pacientes según dimensiones.**

Dimensiones del SF media (DE)	Pacientes	
Función Física	64,3	$\pm 24,4$
Rol Físico	50,1	$\pm 46,2$
Dolor Corporal	59,2	$\pm 27,3$
Salud General	38,6	$\pm 20,0$
Vitalidad	55,8	$\pm 21,3$
Función Social	70,4	$\pm 26,1$
Rol Emocional	65,9	$\pm 43,3$
Salud Mental	64,9	$\pm 20,1$

**Tabla 16 Edad y CVRS de los pacientes con LES**

Dimensiones del SF	Menos de 20 años		De 20 a 40 años		Más de 40 Años		P
	M	DE	M	DE	M	DE	
Función Física	75,6	±20,6	67,5	±25,4	58,1	±22,1	0,030
Rol Físico	31,2	±43,8	56,2	±47,1	43,9	±44,5	0,148
Dolor Corporal	52,8	±26,0	61,0	±30,8	57,4	±21,6	0,592
Salud General	45,1	±22,5	39,0	±20,4	37,0	±19,3	0,545
Vitalidad	50,0	±13,0	59,6	±22,1	51,1	±20,2	0,046
Función Social	59,2	±28,1	73,5	±26,3	67,3	±25,0	0,176
Rol Emocional	49,8	±47,1	73,5	±41,5	57,0	±43,8	0,046
Salud Mental	61,6	±22,6	68,0	±20,8	60,7	±18,2	0,096

M: media

DE: Desviación estándar

**Tabla 17 Tiempo de evolución del LES y CVRS**

Dimensiones del SF (media) (DE)	Menos de 5 años		De 5 a 10		Más de 10		P
Función Física	62,9	±24,4	67,8	±21,4	63,3	±26,0	0,601
Rol Físico	44,7	±46,6	56,0	±46,5	50,7	±46,1	0,535
Dolor Corporal	55,8	±26,4	66,2	±27,9	57,7	±27,3	0,187
Salud General	39,3	±19,7	36,0	±16,2	39,5	±22,2	0,668
Vitalidad	57,0	±19,7	55,1	±22,3	55,3	±22,2	0,899
Función Social	70,2	±24,9	73,5	±25,8	68,7	±27,2	0,671
Rol Emocional	66,7	±44,5	71,0	±41,7	62,3	±43,5	0,614
Salud Mental	64,4	±18,8	66,8	±18,8	64,17	±21,9	0,802

**Tabla 18 CVRS de los pacientes con LES y sexo**

Dimensiones del SF (media) (DE)	Femenino		Masculino		P
	Media	DE	Media	DE	
Función Física	64,8	±23,6	59,6	±30,8	0,538
Rol Físico	50,3	±46,6	50,7	±46,1	0,535
Dolor Corporal	58,5	±26,9	65,8	±31,1	0,391
Salud General	38,0	±19,5	44,0	±24,4	0,374
Vitalidad	55,1	±20,0	62,3	±31,3	0,217
Función Social	70,3	±25,9	70,7	±28,2	0,966
Rol Emocional	64,5	±43,9	78,8	±35,9	0,170
Salud Mental	64,8	±19,1	65,2	±28,8	0,941

**Tabla 19 Color de la piel y CVRS de pacientes con LES**

Dimensiones del SF (media) (DE)	Blanca		Mestiza		Negra		P
Función Física	62,2	±23,0	63,0	±28,5	55,7	±26,4	0,191
Rol Físico	49,5	±46,9	63,10	±43,5	41,6	±44,9	0,331
Dolor Corporal	59,5	±27,4	55,1	±27,3	61,1	±27,8	0,767
Salud General	38,6	±19,0	42,3	±27,8	34,8	±17,0	0,496
Vitalidad	54,8	±21,7	63,5	±18,5	54,2	±21,2	0,246
Función Social	70,2	±25,8	78,2	±19,0	64,1	±31,9	0,234
Rol Emocional	69,2	±40,9	54,7	±48,8	58,7	±49,3	0,291
Salud Mental	64,7	±19,2	65,4	±22,0	65,0	±23,9	0,990



**Tabla 20 Nivel escolar y CVRS de los pacientes con LES**

Dimensiones del SF (media) (DE)	Superior		Medio Superior		Medio		Primario		P
Función Física	64,6	±23,2	67,6	±24,4	64,15	±24,5	40,6	±18,9	0,034
Rol Físico	46,7	±47,7	58,4	±46,2	46,2	±45,1	31,2	±43,8	0,300
Dolor Corporal	57,6	±27,9	63,2	±28,2	57,9	±25,5	46,0	±27,1	0,345
Salud General	44,3	±19,7	38,9	±19,2	35,8	±20,9	25,0	±15,1	0,050
Vitalidad	58,2	±21,7	54,2	±20,8	57,6	±20,4	45,0	±28,1	0,366
Función Social	65,6	±28,7	74,2	±22,6	70,6	±26,0	65,6	±35,6	0,427
Rol Emocional	67,4	±44,9	68,9	±42,5	62,3	±43,8	58,1	±42,7	0,828
Salud Mental	68,1	±19,6	62,8	±23,1	65,0	±16,9	62,5	±18,7	0,648

**Tabla 21 Ocupación y CVRS de los pacientes con LES**

Dimensiones del SF	Con Ocupación		Sin Ocupación		Estudiantes		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Función Física	70,4	$\pm 22,6$	57,0	$\pm 25,0$	72,7	$\pm 17,5$	0,002
Rol Físico	55,9	$\pm 46,9$	44,2	$\pm 45,2$	50,0	$\pm 18,4$	0,327
Dolor Corporal	61,5	$\pm 29,1$	57,1	$\pm 25,8$	57,4	$\pm 25,0$	0,623
Salud General	43,4	$\pm 19,7$	34,5	$\pm 20,1$	32,1	$\pm 13,7$	0,018
Vitalidad	58,8	$\pm 22,7$	53,2	$\pm 20,3$	52,2	$\pm 16,2$	0,268
Función Social	72,0	$\pm 25,1$	68,6	$\pm 26,8$	70,7	$\pm 29,9$	0,740
Rol Emocional	73,7	$\pm 41,3$	57,4	$\pm 44,3$	70,2	$\pm 42,3$	0,076
Salud Mental	69,8	$\pm 18,6$	59,8	$\pm 20,0$	65,0	$\pm 24,4$	0,012

**Tabla 22 Correlación de la CVRS con la actividad y el daño de la enfermedad**

Dimensiones del SF	Actividad*.		Daño**.	
Función Física	-0,168	0,040	-0,274	0,001
Rol Físico	-0,201	0,014	-0,109	0,184
Dolor Corporal	-0,153	0,061	-0,075	0,363
Salud General	-0,185	0,023	-0,114	0,166
Vitalidad	-0,024	0,772	-0,056	0,495
Función Social	-0,169	0,038	-0,131	0,110
Rol Emocional	-0,009	0,912	-0,029	0,726
Salud Mental	-0,145	0,077	-0,074	0,370

\* Medida por: MEXSLEDAI

\*\*Medido por: SLICC/ACR

**Tabla 23 Manifestaciones clínicas dermatológicas, osteoarticulares y hematológicas al inicio de la enfermedad y CVRS.**

Dimensiones del SF (media) (DE)	Manifestaciones								
	Dermatológicas			osteoarticulares			Hematológicas		
	Si	No	P	Si	No	P	Si	No	P
Función Física	65,8	58,0	0,120	62,8	72,2	0,048	62,6	66,4	0,347
Rol Físico	52,2	41,3	0,226	46,6	68,7	0,031	50,5	49,6	0,899
Dolor Corporal	60,9	52,0	0,141	57,3	69,0	0,043	60,4	57,7	0,539
Salud General	39,2	35,9	0,364	39,0	36,2	0,524	38,9	38,2	0,835
Vitalidad	56,0	55,1	0,848	54,9	60,8	0,286	57,7	53,3	0,206
Función Social	71,6	65,3	0,268	68,4	80,6	0,029	72,5	67,5	0,244
Rol Emocional	65,1	69,1	0,653	64,1	75,3	0,223	69,3	61,4	0,276
Salud Mental	56,2	66,9	0,010	64,7	65,7	0,856	65,4	64,1	0,700

**Tabla 24 Manifestaciones clínicas serosas, neurológicas y renales al inicio de la enfermedad y CVRS.**

Dimensiones del SF (media) (DE)	Manifestaciones								
	Serositis			Neurológicas			Renales		
	Si	No	P	Si	No	P	Si	No	P
Función Física	59,8	65,3	0,296	72,7	63,1	0,130	62,9	65,6	0,489
Rol Físico	45,3	51,2	0,527	59,7	48,8	0,368	47,9	52,2	0,569
Dolor Corporal	58,1	59,4	0,834	62,5	58,7	0,657	58,1	60,2	0,639
Salud General	36,8	39,0	0,575	44,4	37,8	0,231	36,0	41,0	0,124
Vitalidad	58,3	55,3	0,464	58,6	55,4	0,579	56,6	55,5	0,653
Función Social	68,4	70,8	0,664	76,3	69,6	0,377	69,3	71,3	0,645
Rol Emocional	66,9	65,7	0,898	65,2	66,0	0,943	66,6	65,3	0,856
Salud Mental	67,1	64,4	0,527	67,6	64,5	0,567	65,6	64,2	0,679

**Tabla 25 Tratamiento con ciclofosfamida y CVRS de los pacientes con LES**

Dimensiones del SF (media) (DE)	Dosis acumulada de ciclofosfamida				
	Hasta 6g N=9		Mas de 6g N=57		P
Función Física	46,1	±21,6	63,1	±24,7	0,053
Rol Físico	0,0		53,9	±46,7	0,001
Dolor Corporal	43,7	±29,8	62,2	±27,7	0,071
Salud General	26,3	±13,0	36,0	±19,1	0,072
Vitalidad	50,5	±14,4	60,1	±20,1	0,103
Función Social	52,6	±28,5	74,0	±25,2	0,023
Rol Emocional	62,8	±48,4	66,5	±42,3	0,068
Salud Mental	55,2	±19,7	68,6	±20,1	0,086

**Tabla 26 Fibromialgia secundaria y CVRS de los pacientes con LES**

Dimensiones del SF (media) (DE)	Fibromialgia				
	Si 13 (8,7%)		No 137 (91,3%)		P
Función Física	65,3	$\pm 20,4$	64,2	$\pm 24,8$	0,851
Rol Físico	51,9	$\pm 45,0$	50,0	$\pm 46,5$	0,885
Dolor Corporal	58,7	$\pm 29,7$	59,2	$\pm 27,2$	0,954
Salud General	40,7	$\pm 24,1$	38,4	$\pm 19,7$	0,737
Vitalidad	48,4	$\pm 18,5$	56,5	$\pm 21,5$	0,159
Función Social	74,8	$\pm 21,0$	69,9	$\pm 26,5$	0,453
Rol Emocional	69,1	$\pm 44,0$	65,6	$\pm 43,3$	0,786
Salud Mental	70,1	$\pm 16,4$	64,4	$\pm 20,4$	0,257

**Tabla 27 Regresión lineal, variables independientes asociadas a las dimensiones del SF-36**

**Coefficiente no estandarizado (valor de p)**

Variables	Componente físico del SF-36				Componente mental del SF-36			
	FF	RF	DC	SG	V	FS	S M	RE
Edad	-0,445 (0,007)	-	-	-	-	-	-	-
Actividad	-22,99 (0,008)	-	-26,154 (0,017)	18,821 (0,010)	-18,982 (0,028)	-	-	-
Daño	-29,3 (0,012)	-	-32,280 (0,034)	-	-	-38,318 (0,010)	-	-43,396 (0,009)
Tto con ciclof	-	52,442 (0,025)	-	-	-	24,093 (0,036)	-	-
Ocupac	-	-	-	-	-	-	-	16.640 (0,034)

FF: Función física, RF: Rol físico, DC: Dolor corporal, SG: Salud general, V: Vitalidad

FS: Función social, SM: Salud mental, RE: Rol emocional



## **Discusión General**

Los estudios incluidos en esta tesis recogen algunos de los resultados del autor durante 25 años de experiencia profesional en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas en general y del LES en particular, desempeñado desde hace algún tiempo la responsabilidad de la atención protocolizada de los pacientes con esta enfermedad en el Hospital “Hermanos Ameijeiras”.

Es de señalar que aunque este informe reúne resultados de investigaciones en tres momentos investigativos diferentes, donde los pacientes estudiados pertenecen a muestras distintas, en esencia son los mismos enfermos pues se trata de los pacientes atendidos, como hemos dicho anteriormente en el Hospital “Hermanos Ameijeiras”, lo que nos permite especular científicamente con el análisis integral de algunos de los resultados

Se determinó el daño que presentan los pacientes en la evolución de la enfermedad, así como, los factores que se asocian con su presencia, la supervivencia y por último la repercusión que tiene la enfermedad en la calidad de vida de los mismos.

Independientemente de los objetivos de cada una de los momentos investigativos, tienen en común el estudio de los pacientes en nuestro contexto, con sus características étnicas, socioeconómicas y ambientales, lo que permite disponer de elementos para establecer, en última instancia, un pronóstico de la enfermedad, útil para diseñar estrategias de intervención para la atención integral de los pacientes con esta enfermedad.

Dentro de los indicadores de resultados que deben ser evaluados en los pacientes con LES se encuentra el daño, indicador que tiene gran importancia por estar asociado a la mortalidad (20, 21, 22).

La prevalencia de daño en la serie aquí estudiada es de un 48,8% y no se encuentra entre las mayores cuando se compara con otros reportes (63, 64, 65, 66, 67), aunque sí es superior a la señalada en estudios realizados en países desarrollados con población de predominio caucásico (26).

El tiempo de evolución de la enfermedad es un indicador pronóstico asociado a la presencia de daño. Un tiempo superior a los 10 años se asoció significativamente con su aparición, pero si se tiene en cuenta que lo importante es su prevención, son otros los resultados, los que a juicio del autor necesitan mayor atención.

Uno de esos resultados, es considerar que fue en el sistema músculo esquelético donde más daño se encontró y dentro de los acápites del mismo su afectación estuvo relacionada con necrosis avasculares y aplastamientos vertebrales, complicaciones éstas asociadas al uso de glucocorticoides.

Si se une a este resultado que la otra variable asociada a la presencia de daño en el análisis multivariado fue la utilización de dosis diarias superiores a los 30mg de prednisona por más de cuatro semanas con seguridad se encontrará una relación directa entre las dos.

La necrosis avascular, osteonecrosis o necrosis aséptica es una complicación observada en pacientes con LES, el uso de glucocorticoides constituye el principal factor de riesgo para su aparición aunque también se ha relacionado la actividad propia de la enfermedad, el uso previo de ciclofosfamida con su

desarrollo y sobre todo la asociación con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos sugiriéndose el uso de tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes con LES que requerirán dosis elevadas de glucocorticoides y presenten estos anticuerpos(156, 157).

La prevalencia de fracturas vertebrales asociadas a osteoporosis en los pacientes con LES es mayor que la de población general y dentro de los factores relacionados con su presencia también se encuentra el uso de glucocorticoides (158,159).

La prevención de la osteoporosis inducida por ellos, se considera que es un aspecto en el cual se deberá trabajar, dado que es nuestra opinión y la de otros investigadores que son pocos los enfermos que tratados de forma continua con glucocorticoides reciben algún tipo de intervención encaminada a evitar los efectos adversos de estos medicamentos (160).

Esta prevención debe comenzar desde que se decide su uso tratando de usar la dosis mas baja posible, realizando una valoración de su necesidad, de la existencia de factores de riesgos previos de padecerla y de los valores existentes si es posible antes de iniciar el tratamiento de densidad mineral ósea, extendiéndola más allá de la educación que se le puede brindar al paciente para eliminar factores de riesgo como el sedentarismo, el hábito de fumar y el consumo de alcohol entre otros.

Los pacientes que por las características de su enfermedad tendrán que necesitar dosis elevadas de corticosteroides o durante tiempo prolongado, independientemente de la dosis, después de la evaluación antes señalada

deberá considerarse la indicación entre otro de suplementos de calcio y vitamina D, diuréticos tiacídicos y medicamentos antirreabsortivos, los cuales han demostrado su eficacia en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes. (161, 162, 163).

La decisión de utilizar dosis elevadas de corticosteroides por tiempo prolongado, debe ir precedida por una evaluación exhaustiva del paciente, considerando su necesidad de uso por manifestaciones que pongan en peligro la vida. Es lo que también otros autores han nombrado uso juicioso de los corticosteroides con la utilización de drogas inmunosupresoras para evitar las dosis elevadas de los primeros (133, 135)

En los pacientes incluidos en el estudio de daño, la leucopenia presente desde el inicio de la enfermedad se asoció con la aparición de daño en el análisis multivariado. Pudiera interpretarse como un hallazgo casual, pero resulta que otro investigador también lo ha reportado (65). Es posible que la confirmación de esta asociación requiera de investigaciones futuras por otros grupos sobre todo dado la importancia por su asociación con manifestaciones neuropsiquiátricas en ocasiones difíciles de evaluar en la práctica clínica.

Los resultados obtenidos permiten considerar como variables asociadas a un pronóstico de desarrollar daño en la evolución de la enfermedad, la presencia de leucopenia desde el inicio de la enfermedad, el uso de glucocorticoides, específicamente la prednisona en dosis superiores a los 30mg de prednisona por mas de cuatro semanas, unidas a un tiempo de evolución superior a los 10 años.

Se analizaron las tasas de supervivencia de los pacientes estudiados, a los cinco años coincidieron con la gran parte de las reportadas en diversos lugares del mundo, aunque inferior a las que reportan las series constituidas por pacientes caucásicos (26, 27, 29, 94).

Las infecciones fueron identificadas en este estudio como la primera causa de muerte, la misma constituye según otros investigadores una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con LES y varios factores han sido asociados con incremento del riesgo de la misma tales como: la duración de la enfermedad, la actividad de la misma, la presencia de leucopenia y la utilización en el tratamiento de glucocorticoides y medicamentos inmunosupresores (164, 165)

En relación con la insuficiencia renal que fue la segunda causa de muerte, debemos señalar que la enfermedad renal crónica provocada por nefritis lúpica evolucionando a insuficiencia renal terminal ha ido disminuyendo como causa de muerte y consideramos que en los próximos años esta será aun menor, dado entre otros factores a la mayor y mejor disponibilidad de medicamentos inmunosupresores para su tratamiento.

No obstante su morbimortalidad estará presente pues incluso aun con las actuales mas modernas opciones de tratamiento un grupo de pacientes desarrollan lesiones cicatriciales irreversibles que conllevan a atrofia y fibrosis renal y no existen todavía indicadores predictores de esa mala evolución (166).

La enfermedad vascular aterosclerótica aparece como la tercera causa de muerte de los pacientes, la cual aumenta cuando lo hace el tiempo de evolución de la enfermedad, influida por factores de riesgos tradicionales y no tradicionales. Se hace necesario incrementar estrategias encaminadas a controlarlos entre otros: educar para evitar el hábito de fumar, el control estricto de la presión arterial y de la diabetes mellitus si existe y sobre los no tradicionales asociados a la enfermedad entre las que se encuentran tratar de controlar la actividad de la enfermedad con la menor dosis posible de glucocorticoides, identificar y tratar adecuadamente el síndrome antifosfolípidos y el uso apropiado de los antimaláricos, estatinas, antiagregantes plaquetarios y de la anticoagulación (166,167,168).

La identificación en el inicio de la enfermedad, de alteraciones del sedimento urinario (hematuria, cilindruria y proteinuria), disminución de la función renal (creatinina elevada y filtrado glomerular disminuido), la presencia de trombocitopenia y de valores bajos de fracciones de complemento con presencia de anti DNA , identifica un grupo de enfermos que requieren un seguimiento de manera protocolizada, tratando de brindarle las mejores opciones que la evidencia científica ofrece desde el punto de vista de estrategias preventivas (166, 169) .

En la actualidad existen, en nuestro país, limitaciones en la disponibilidad de exámenes complementarios inmunológicos como por ejemplo la determinación de autoanticuerpos específicos de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con LES. Recordemos que en nuestra investigación los anticuerpos

anti-DNA y los valores de fracciones del complemento son indicadores asociados a supervivencia de los enfermos por lo que es necesario tratar de garantizar su disponibilidad cuando las condiciones económicas lo permitan.

La apreciación que tiene el enfermo del estado de su salud, es importante para su seguimiento y sobre todo para identificar estados que se asocian con síntomas que no se vinculan necesariamente a estados de gravedad de la enfermedad (25, 38, 46, 114, 115). La CVRS se ha convertido en uno de los indicadores de resultados recomendados a tener en cuenta en los pacientes con LES.

Los pacientes estudiados tienen afectados la CVRS en sus componentes tanto físicos como mentales según el **SF-36**. Los resultados son similares a los reportados en otras latitudes donde las costumbres, sistemas socioeconómicos y accesos a los sistemas de salud son diferentes, lo que nos hace considerar al igual que otros autores que existen otros factores comunes en los pacientes con esta enfermedad, posiblemente dependientes de ella, que hacen que la percepción que ellos tienen de su salud sea deteriorada. (25, 39, 133).

Existe un grupo de pacientes que este estudio identifica como susceptibles a tener menores niveles de CVRS Los pacientes con edades menores a los 20 años, pueden verse afectados en su componente emocional, mientras que, los que tienen más de 40 años pueden tener afectado el componente físico. Los pacientes con bajo nivel escolar y los que no tienen una ocupación remunerada constituyen otros grupos de enfermos con riesgo de tener disminuido los niveles

de CVRS. Estos son aspectos que es necesario tener en cuenta a la hora de diseñar estrategias individuales y colectivas para mejorar su atención integral.

Se observó además asociación significativa entre mayores niveles de actividad de la enfermedad con niveles bajos de varias dimensiones del **SF-36**. Un adecuado tratamiento de la actividad de la enfermedad, debe estar en equilibrio con la prevención del daño, muchas veces inducido por acciones terapéuticas encaminadas a reducir la misma; tal es el caso del uso de elevadas dosis de glucocorticoides por tiempo prolongado como se ha señalado con anterioridad.

Los resultados de esta investigación apuntan hacia una reflexión: los bajos niveles de la calidad de vida, dicho en otros términos, el deterioro de la misma, no siempre se corresponde con la presencia de manifestaciones mayores de la enfermedad. Por ejemplo, los síntomas osteomioarticulares se asociaron a los dos componentes del CVRS, sin embargo, manifestaciones mayores hematológicas, renales y neurológicas no mostraron asociación. Este aspecto es muy importante a la hora de la atención integral del paciente, pues muchas veces se subvalora la sintomatología por no poner en riesgo la vida del enfermo y no se le brinda la atención que él realmente necesita en ese momento para cumplimentar sus expectativas.

Consideramos, que los resultados obtenidos en esta investigación, derivados de la atención multidisciplinaria de los pacientes con LES donde han participado especialidades como laboratorio clínico, anatomía patológica, imagenología, nefrología, neurología, dermatología, psicología, psiquiatría, entre otras, pueden ser de utilidad no sólo para el manejo integral de los mismos en las distintas



instituciones del país que atienden estos enfermos, sino para el conocimiento y manejo por las diferentes especialidades de un conjunto de indicadores pronósticos propios de nuestro contexto, que tributan al menor manejo de estos pacientes dada la complejidad y variabilidad de comportamiento de la enfermedad .

**Conclusiones:**

1. Un tiempo de 10 años o más de evolución del LES, presencia de leucopenia desde el inicio de la enfermedad y la utilización de dosis de prednisona superiores a los 30mg por más de cuatro semanas en algún momento de la evolución de la enfermedad constituyen indicadores pronóstico de la aparición de daño.
2. Como Indicadores pronóstico de una menor supervivencia se encuentran la presencia de trombocitopenia, el deterioro de la función renal y niveles bajos de fracciones del complemento desde el inicio de la enfermedad.
3. Indicadores pronóstico asociados a deterioro de la CVRS fueron identificados: la edad, la actividad de la enfermedad, el daño, la no tenencia de ocupación remunerada y la presencia de síntomas osteomioarticulares y dermatológicos al inicio de la enfermedad.

**Recomendaciones:**

1. Considerar la atención de los indicadores pronósticos identificados para la atención integral de los pacientes con LES en las instituciones de salud.
2. Valorar diseñar estrategias de atención en base a estos indicadores.
3. Diseñar estudios de cohorte que permitan determinar el impacto del daño en la mortalidad de los pacientes.
4. Realizar estudios de supervivencia a plazos de 20 años.
5. Diseñar estudios que permitan determinar los cambios que se presentan en la CVRS durante la evolución de la enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. Objetivos, pronósticos y directrices para incrementar la salud en la población cubana en el período 1992-2000. Minsap, Cuba, **1992**.
2. Zonana Nacach A, Yañez P, Jiménez Balderas FJ, Camargo Coronel A. Disease activity , damage and survival in Mexican patients with acute severe systemic lupus erythematosus. **Lupus 2007**; 01: 1-4.
3. Mok CC, Lee KW, Ho CTK, Lau CS, Wong RWS. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. **Rheumatology 2000**; 39 : 399-406.
4. Ziakas PD, Dafni VG, Giannouli S, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Thrombocytopaenia in lupus as a marker of adverse outcome – seeking Ariadne's thread. **Rheumatology 2006**; 45: 1261- 5.
5. Bertoli AM, Vila LM, Apte M, Fessler BJ, Bastian HM, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort Lumina L I : Anaemia as a predictor of disease activity and damage accrual : **Rheumatology 2007**; 46 : 1471- 6.
6. Studenki, S.; Allen, N.B.; Caldwell, D.S. y Cols. Survival in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum 1987**; 30: 1326 – 32.
7. Hochberg M.C. Systemic Lupus Erythematosus. **Rheum. Dis. Clin. North Am. 1990**; 16: 17 –39.
8. Hopkinson ND, Doherty M, Powel RJ. Clinical features and race- specific incidence/ prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients: **Ann Rheum Dis 1994**; 53:675 -80.

9. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. **Lupus** **2003**; 12: 860 – 5.
10. Naleway AL, Davis ME, Greenlee RT, Wilson DA, McCarty DJ. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in rural Wisconsin. **Lupus** **2005**; 14: 862-6.
11. Govoni M, Castellino G, Bosi S. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of north Italy. **Lupus** **2006**; 15: 110-3.
12. Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community : Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms, the high prevalence in black women. **Arch Intern Med** **1974**; 134: 1027-35.
13. Voss A, Green A; Junker P. Systemic lupus erythematosus in Denmark : clinical and epidemiological characterization of a county – based cohort. **Scand J Rheumatol** **1998**; 27: 98-105.
14. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: Relationship to ethnicity and country of birth: **Arthritis Rheum** **1995**; 38 :551-8.
15. Ward MM. Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. **J Women Health** **2004**; 13: 713-8.
16. Reyes LLerena GA, Guibert Toledano M, Penedo Coello A, Perez Rodríguez A, Báez Dueñas RM, Charnicharo Vidal R, et al. Community based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: a COPCORD study. **J Clin Rheumatol** **2009**; 15(2): 51-5.

17. McCarty DJ, Manzi S, Medger TA, Ramsey – Goldman R, La Porte RE, Kwoh CK. Incidence of systemic lupus erythematosus . Race and gender differences. **Arthritis Rheum 1995**; 38: 1260 – 70.
18. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Best Pract Clin Rheumatol 2002**; 16 :847 – 58.
19. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL. Differences by race , sex and age in the clinical and immunologic features of recently diagnosed systemic lupus erythematosus patients in the southeastem United States. **Lupus 2002**; 11: 161-7.
20. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus **Br J Rheumatol 1996** ;35 : 248-54.
- 21 . Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett D, Tam LS. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. **Lupus 2001**; 10: 93-6.
22. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology (SLICC/ ACR) Damage Index for Systemic Lupus International Comparison. **J Rheumatol 2000**, 27:373–6.
23. Maddison PJ. Is it SLE? **Best Pract Res Clin Rheumatol 2002** ; 16 : 167-80.
24. McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus . **Lupus 2006**; 15: 633- 43.
25. Alarcon GS, McGwin G, Uribe A. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic lupus cohort (LUMINA) XVII. Predictors of self – reported health –

related quality of life early in the disease course. **Arthritis Rheum 2004**; 51: 465 – 74.

26. Doria A, Rinaldi S, Ernani M. Health – related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. II. Role of clinical, immunological and psychological determinants. **Rheumatology 2004**; 43: 1580 -6.

27. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi –Puttini P, et al. Long – term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. **Am J Med 2006**; 119: 1497 – 9.

28. Abu – Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Mortality studies in SLE: How far can we improve survival of patients with SLE . **Autoimmun Rev 2004**; 3:418-20.

29. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10 – year period: a comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000 patients. **Medicine 2003**; 82:299 -308.

30. Bernatzky S, Boivin JF, Joseph L. Mortality in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum 2006**; 54:2550-7.

31. Walsh SJ, DeChello LM. Geographical variation in mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. **Lupus 2001**; 10: 637 - 46.

32. Calvo Alen J, Reveille JD, Rodriguez Valverde V, McGwin Jr G, Baethge BA, Friedman AW, et al . Clinical immunogenetic and outcome features of Hispanic systemic lupus erythematosus patients of different ethnic ancestry . **Lupus 2003**; 12. 377- 85.

33. Gladman D, Ginzler E, Gladman C, Fortin P, Liang M, Urowitz M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International

Collaborating Clinics / American College of Rheumatology damage Index for systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1996; 39:363-9.

34. Gonzalez LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, McGwin Jr, Roseman J, Reveille JD, et al. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). **Lupus** 2009; 18: 184-6.

35. Vila LM, Alarcon G, McGwin Jr, Friedman AW, Baethge BA, Bastian HM, et al. Early clinical manifestation disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. **Rheumatology** 2004; 43: 358-63.

36. Cardoso CRL, Signorelli FV, Papi JAS, Salles GF. Initial and accrued damage as predictors of mortality in Brazilian patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. **Lupus** 2008; 17: 1042-8.

37. Guibert Toledano ZM, Reyes LLerena GA, Lopez Cabrejas G, Gonzalez Otero ZA, Betancourt Herrera L. Indice de daño en el lupus eritematoso sistémico(slicc/acr). Su análisis en pacientes cubanos 1997-1998. **Rev Cub de Reumatol** 2000; 2:45-8.

38. Brooks P, Hochberg M. Outcome measures and classification criteria for the rheumatic diseases : a compilation of data from OMERACT ( Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials), ILAR (International League of Associations for Rheumatology), regional leagues and others groups. **Rheumatology (Oxford)** 2001; 40: 896- 906.



39. Rinaldi S, Doria A, Salaffi F. Health- related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus . Relationship between physical and mental dimension and impact of age. **Rheumatol** **2004**; 43:1574-9.
40. Schiffenbauer J, Simon LS. Randomized controlled trials in systemic lupus erythematosus: what has been done and what do we need to do? **Lupus** **2004** ; 13 : 398-405.
41. Strand V, Gladman D, Iseberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. Outcome Measures in Rheumatology. **Lupus** **2000**; 9:322- 7.
42. Fortin PR, Abrahamowicz M, Neville C, du Berger R, Fraenkel L, Clarke AE, et al. Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients, **Lupus** **1998**; 7: 101-7.
43. Thumboo J, Fong KY, Chan SP, Leong KH, feng PH, Thio ST, et al. A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** **2000**; 27: 1414-20.
- 44.Devins GM, Edworthy SM. Illness intrusiveness explains race- related quality of life differences among women with systemic lupus erythematosus. **Lupus** **2000**; 9:534-41.
45. Friedman AW, Alarcon GS, McGwin G Jr, Straaton Ky, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IV: Factors associated with self- report functional outcome in a large cohort study: **Arthritis Care Res** **1999**; 12: 256- 66.
46. Gladman D, Urowitz MB, Ong A, Gough J, MacKinnon A . A comparison of five health status instruments in patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus** **1996**; 5: 190-5.

47. Gilboe IM, Kvient TK, Husby G. Health status in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis and healthy controls . **J Rheumatol** **1999**; 26 : 1694- 700.
48. Bujan S, Ordi- Ros J, Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortes J, et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients . **Ann Rheum Dis** **2003**; 62:859-65.
49. Vu TV, Escalante A. A comparison of the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus with and without endstage renal disease. **J Rheumatol** **1999** ; 26: 2595- 601.
50. Mok CC, Mak A, Chu WP, To CH, Wong SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. **Medicine (Baltimore)** **2005**; 84:218-24.
51. Zonana Nacach A, Camargo Coronel A; Yanez P. Measurement of damage in 210 Mexican patients with systemic lupus erythematosus : relationship with disease duration. **Lupus** **1988**; 7:119-23.
52. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood – onset systemic lupus erythematosus. Cumulative disease activity and medication use predicts disease damage. **Arthritis Rheum** **2002**, 46:436-44.
53. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tan LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** **2003**, 30:1955-9.
54. Maddison P, Farewell V, Iseberg D. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** **2002**; 29: 913–7.

55. Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. **Am J Med** 1991; 91: 345–53.
56. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. **Arthritis Rheum** 1990; 33: 37–48.
57. Serdula MK, Rhoads GG. Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. **Arthritis Rheum** 1979; 22: 328–33.
58. Walsh SJ, Algert C, Gregorio DI, Reisine ST, Roth NF. Divergent racial trends in mortality from systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 1995; 22: 1663–8.
59. Sutcliffe N, Clarke AE, Gordon C, Farewell V, Isenberg DA. The association of socio-economic status, race, psychosocial factors and outcome in patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology (Oxford)** 1999; 38: 1130–7.
60. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1982, 25:1271-7.
61. Alarcon GS, McGwin Jr G, Bastian HM. Systemic lupus erythematosus in the three ethnic groups: VII. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. **Arthritis Rheum** 2001; 45:191-202.
62. Pineau CA, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Neville C, Karp I, Clarke AE. A comparison of damage accrual across different calendar periods in systemic lupus erythematosus patients. **Lupus** 2006; 15,390-4.

63. Sung YK, Hur NW, Sinsky JL, Park D, Bae SC. Assessment of damage in Korean patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 2007; 34 (5): 987-91.
64. Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex, and disease duration in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology** 2003;42:276-9.
65. Becker–Merok A, Nossent HC. Damage accumulation in systemic lupus erythematosus and its relation to disease activity and mortality. **J Rheumatol** 2006; 33 (8):1570-7.
66. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, Sangha O, Wright EA, Roberts WN, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. **JRheumatol** 2000; 27(3):680-4.
67. Guarize J, Appenzeller S, Costallat LT. Skin damage occurs early in systemic lupus erythematosus and independently of disease duration in Brazilian patients. **Rheumatol Int** 2007; 27(5):483-7.
68. Santana MVS, Minami CSH, Ramalho RMM, Szajubok JCM, Araujo NC, Chahade WH. Aspectos clínicos de pacientes com lupicos com duração de doença maior que dez anos: Avaliação preliminary. **Rev Bras Reumatol** 2002; 42 ( Suppl 1 ) : S87 (abstrac175).
69. Sella EMC, Silava EA, Sato EI. Avaliação do índice de danos permanentes pelo Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American Colleague of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus 112 pacientes. **Rev Bras Reumatol** 2002; 42 (Suppl 1): S89 (abstrac185).

70. Soares M, Reis L, Papi JAS, Cardoso CRL. Rate, pattern and factors related do damage in Brazilian systemic lupus erythematosus patients. **Lupus** **2003**; 12:788-94.
71. Cassano G, Roverano S, Paira S, Bellomio V, Lucero E, Berman A, et al. Accrual of organ damage over time in Argentine patients with systemic lupus erythematosus : a multi- centre study. **Clin Rheumatol** **2007**; 26: 2017- 22.
72. Watson R. Cutaneous lesions in systemic lupus eythematosus. **Med Clin North Am** **1989**; 73:1091-111.
73. Werth VP. Cutaneus lupus. Insights in to pathogenesis and disease classification. **Bull NYH Hosp Jt Dis** **2007**; 65: 200-4.
74. Orteu CH, Sontheimer RD, Dutz JP. The pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** **2001**;17:95-113.
75. Bezerra MC,Saraiva MC, Borba EF, Gonçalves CR, Bonfa E. Dano precoce no lupus eritematoso sistemico-Associado a actividad de doença ou a terapeutica? **Rev Brás Reumatol** **2002**; 42 (Suppl1): S103(abstrac 239).
- 76.Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD. Systemic lupus erytematosus in a multiethnic US cohorte XXXVII: Association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity and damge accrual, **Arthritis Rheum** **2006**; 55(5): 977-806.
77. Mody GM, Parag KB, Nathoo BC , Pudifin DJ, Duursma J, Sedat YK. High mortality with systemic lupus eythematosus in hospitalised African blacks: **Br J Rheumatol** **1994**;33:1151-3.
78. Nived O, Josent A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G: High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American

College of Rheumatology Damage Index for survival in systemic lupus erythematosus. **JRheumatol** **2002**; 29:1398-400.

79. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? **Arthritis Rheum** **2005**; 52:4003-10.

80. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerger B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. **Neurology** **2005**; 64:2102-7.

81. Yu HH, Wang LC, Lee JH, Lee CC, Yang YC, Chiang BL. Lymphopenia is associated with neuropsychiatric manifestations and disease activity in paediatric systemic lupus erythematosus patients. **Rheumatology** **2007**; 46:1942-4.

82. Stafford HA, Cheng AE, Anderson CJ. Anti- ribosomal and P- peptide specific autoantibodies bind to T lymphocytes. **Clin Exp Immunol** **1997**; 109:12-9.

83. Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus . **Rheumatology (Oxford)** **2000**; 39:1316-9.

84. Zonana Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. **Arthritis Rheum** **2000**; 45: 1801- 8.

85. Alarcon GS, McGwin Jr G, Bartolucci AA, Roseman J, Lisse J, Fresler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual: **Arthritis Rheum** **2001**; 44: 2797- 806.

86. Petri M. Hydroxychloroquine prevents later damage in SLE. **Arthritis Rheum** **2001**; 44 (Suppl 9): S 247 (abstract 1363).

87. Molad Y, Gorshtein A, Wysenbeek AJ. Protective effect of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus. Prospective long-term study of an Israeli cohort. **Lupus** 2002; 11:356-61.
88. Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis. **Lupus** 2008; 17:166-70.
89. Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. **Rheumatology** 2002; 41:1095-100.
90. Bastian HM, Alarcon GS, Roseman JM, McGwin Jr G, Vila LM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XL II : factors predictive of new or worsening proteinuria. **Rheumatology** 2007; 46: 683-9.
91. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. **Am J Med** 1976; 60: 221-5.
92. Ward MM, Pyun E, Studensky S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term follow-up of an inception cohort. **Arthritis Rheum** 1995;38:1492-9.
93. Grishman E, Gerber MA, Churg J: Patterns of renal injury in systemic lupus erythematosus: light and immunofluorescence microscopic observations. **Am J Kidney Dis** 1982 ; 2 (Suppl 1) : 135- 41.
94. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. **Ann Rheum Dis.** 2002; 61:409-13.

95. Hellert T, Ahmed M, Siddiqi A, Wallrauch C, Bahlas S. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. **Lupus** 2007; 16:908-14.
96. Kang I, Park SH. Infectious complications in systemic lupus erythematosus after immunosuppressive therapies. **Curr Opin Rheumatol.** 2003, 15:528-34.
97. Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, Abd Elwahab GA, Hamdy G, Mashahit MA. CD4+, CD5+ regulatory T cells (TREG) in systemic lupus erythematosus patients: the possible influence of treatment with corticosteroids. **Clin Immunol** 2008; 127: 151-7.
98. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. **Lupus** 2006; 15: 584- 9.
99. Bach JF. Infections and autoimmunity . **J Autoimmun** 2005; 25: 74- 80.
100. Castellino G, Govoni M, Prandini N. Thrombocytosis In systemic lupus erythematosus: a possible clue to autosplenectomy. **J Rheumatol** 2007; 34: 1497-501.
101. Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, et al. Factor associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. **Ann Rheum Dis.** 2003; 62:846-50.
102. Fienhn C, Hajjar, Y, Mueller K, Waldhern R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: Importance of early diagnosis and treatment. **Ann Rheum Dis.** 2003; 62(5):435-9.
103. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Samaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med** 2003; 349: 2399 – 406.



104. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary – artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. **N Engl J Med** 2003; 349 : 2407 – 15.
105. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. **Circulation** 2004; 110: 399 – 404.
106. Massardo L, Martinez ME, Jacobelli S, Villarroel L , Rosemberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. **Semin Arthritis Rheum** 1994; 24:1-11.
107. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center II. Predictor variables for mortality. **JRheumatol** 1995; 22: 1265-70.
108. Wadee S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology** 2007; 5 : 1-5
109. Tokano Y, Morimoto S, Amano H, kawanishi T, Yano T, Tomyo M, et al. The relationship between inicial clinical manifestation and long- term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus. **Mod Rheumatol** 2005; 15:275-82.
110. Houssiau FA, Vasconcelos C, DCruz D. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long – term follow up of patients in the Euro- Lupus Nephritis Trial. **Arthritis Rheum** 2004; 50:3934-40.
111. Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. **Arthritis Rheum** 1982; 25: 601-11.

112. Urowitz MB, Gladman DD, Abu- Shakra M, Farewell UT, Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. **J Rheumatol** 1997; 24: 1061- 5.
113. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long- term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcome. **Arthritis Rheum** 1995; 38: 274-83.
114. Strand V, Gladman D, Isenberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 1999; 26: 490 – 7.
115. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D, et al. Randomised clinical trials and longitudinal observation studies in systemic lupus erythematosus:consensus on preliminary core set of outcome domains. **J Rheumatol** 1999; 26:504 -7.
116. WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Soc Sci Med** 1995; 41: 1403 – 9.
117. Stoll T, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Malik J, Bacon PA, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 1997; 24: 1608-14.
118. Rood MJ, Borggreve SE, Huizinga TW. Sensitivity to change of the MOS SF- 36 quality of life assessment questionnaire in patients with systemic lupus erythematosus taking immunosuppressive therapy. **J Rheumatol** 2000; 27: 2057-9.

119. Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. **J Clin Epidemiol** **1998**;51:903-12.
120. Thumboo J, Fong KY, Chan SP, Machin D, Feng PH, Thio ST, et al. The equivalence of English and Chinese SF-36 version in bilingual Singapore Chinese. **Qual Life Res** **2002**;11:495-503.
121. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La version española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. **Med Clin (Barc)** **1999**; 104: 771-6.
122. Strand V, Crawford B. Improvement in health – related quality of life in patients with SLE following sustained reductions in anti-ds DNA antibodies. **Expert Rev Pharmacoeconomic outcomes Res** **2005**; 5: 317-26.
123. Khanna S, Pal H, Pandey RM, Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. **Rheumatol** **2004**; 43: 1536-40.
124. DaCosta D, Dobkin PL, Fitzcharles MA. Determinants of health status in fibromyalgia : A comparative study with systemic lupus erythematosus . **J Rheumatol** **2000**; 27: 365- 72.
125. Thumboo J, Fong KY , Ng T- P. Validation of the MOS SF – 36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. **J Rheumatol** **1999**; 26: 97-102.

126. ThumbooJ, Feng PH, Soh CH, Boey ML, Thio ST, Fong KY: Validation of a Chinese version of the medical outcomes study family and marital functioning measures in patients with SLE: **Lupus 2000**; 9: 702-7.
127. Lash AA. Quality of life in systemic lupus erythematosus. **Appl Nurs Res 1998**; 11:130-7.
128. Gilboe IM, Kvien TK, Husby G. Disease course in systemic lupus erythematosus :changes in health status , disease activity and organ damage after 2 years: **J Rheumatol 2001**; 28:266-74.
129. Sutcliffe N, Clarke A, Levington C; Frost C, Gordon C, Isenberg D. Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol 1999**; 26 : 2352-6.
130. Burckhardt CS, Archenholtz B, Bjelle A. Quality of life of women with systemic lupus erythematosus : a comparison with women with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol 1993**; 20:977-81.
131. Dobkin PL, Fortin PR, Joseph L, Esdaile JM, Danoff DS, Clarke A. Psychosocial contributors to mental and physical health in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Care Res 1998**; 11: 23 - 31.
132. Medeiros MM, Menezes AP, Silveira VA, Ferreira FN, Lima GR, Ciconelli RM. Health – related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with cyclophosphamide pulse therapy. **Eur J of Intern Med 2008**; 19: 122-8.

133. Freire EA, Maia IO, Nepomuceno JC, Ciconelli RM. Damage index assessment and quality of life in systemic lupus erythematosus patients (with long- term disease) in Northeastern Brazil. **Clin Rheumatol** 2007; 26: 423-8.
134. Zheng Y, Ye DQ, Pang HF, Li WX, Li LH, Li J, et al . Influence of social support on health – related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. **Clin Rheumatol** 2009;28 : 265-9.
135. Mok CC, Ho LY, Cheung MY, Yu KL, To CH. Effect of disease activity and damage on quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: a 2 year prospective study: **Scand J Rheumatol** 2008; 25:1-7.
136. Tam LS, Wong A, Mok VC, Zhu TE, Kwok LW, Li TK, et al. The relationship between neuropsychiatric variables and quality of life of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 2008; 35 : 1-8.
137. Bae SC, Hashimoto H, Karlson EW, Liang MH, Daltroy LH. Variable effects of social support by race, economic status , and disease activity in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 2001;28: 1245- 51.
138. Karlson EW, Daltroy LH, Lew RA. The relationship of socioeconomic status, race and modifiable risk factors to outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1997;40 :47-56.
139. Utset TO, Fink J, Doninger NA . Prevalence of neurocognitive dysfunction and other clinical manifestations in disabled patients with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 2006; 33: 531-8.
140. Boomsma MM, Bijl M, Stegeman CA, Kallenberg CG, Hoffman GS, Tervaert JW. Patients perceptions of the effects of systemic lupus erythematosus on health, function, income, and interpersonal relationship: a

comparison with Wegener granulomatosis . **Arthritis Rheum 2002**; 47: 196-201.

141. Bertoli AM, Fernandez M, Alarcon GS, Vila LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XLI. Factors predictive of self-reported work disability. **Ann Rheum Dis 2007**; 66: 12-7.

142. Yelin E, Trupin L, Katz P. Work dynamics among persons with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum 2007**; 57: 56-63.

143. Partridge AJ, Karlson EW, Daltroy LH. Risk factors for early work disability in systemic lupus erythematosus : results from a multicenter study. **Arthritis Rheum 1997**; 40: 2199 – 206.

144. Bultink IE, Turkstra F, Dukmans BA, Voskuyl AE. High prevalence of unemployment in patients with systemic lupus erythematosus: association with organ damage and health – related quality of life. **JRheumatol 2008**; 35: 1-5.

145. Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol 2001**; 28: 525 – 32.

146. Jolly M, Utset TO. Can disease specific measures for systemic lupus erythematosus predict patients health related quality of life? **Lupus 2004**;13:924-6.

147. Kuriya B, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum 2008**; 59: 181-5.

148. Valencia-Flores M, Cardiel MH, Santiago V, Resendiz M, Castaño VA, Negrete O, et al. Prevalence and factors associated with fibromyalgia in Mexican patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus 2004**;13:4-10.

149. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** 1994; 37:1181-8.
150. Monrad EF, Miller MH, Whittingham S, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome and disease activity in systemic lupus erythematosus. **Lupus** 1994; 3: 187-91.
151. Handa R, Aggarwal P, Wali JP, Wig N, Dwivedi SN. Fibromyalgia in Indian patients with SLE. **Lupus** 1998; 7: 475-8.
152. Lopez-Osa A, Jimenez-Alonso J, Garcia-Sanchez A, Sanchez-Tapia C, Perez M, Peralta MI, et al. Fibromyalgia in Spanish patients with systemic lupus erythematosus. **Lupus** 1999; 8: 332-3.
153. Friedman AW, Tewi MB, Ahn C, McGwin G, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XV. Prevalence and correlates of fibromyalgia. **Lupus** 2003; 12:247-9.
154. Fine DM. Pharmacological therapy of lupus nephritis. **JAMA** 2005; 293: 3053-60.
155. Grootsholten C, Snork FJ, Bijl M, Houwelingen HC, Derksen RH, Berden JH. Health – related quality of life and treatment burden in patients with proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide or azathioprine / methylprednisolone in a randomized controlled trial.. **J Rheumatol** 2007;34:1699-707.
156. Gomez Puerta JA, Peris P, Guañabens N. Osteonecrosis multiple. Patogenesis, características clinicas y tratamiento. **Semin Fund Esp Reumatol** 2007; 8: 185-92.

157. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Tsukamoto H, Horiuchi T, Yoshizawa S, et al. Prevention of steroid induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anticoagulant. **Lupus** **2006**;15:354-7.
158. Bultink IE; Lems WF, Kosense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum** **2005**;54: 2044-50.
159. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Ramsey Goldman R. Self reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** **2007** ; 34; 2018-23.
160. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid induced osteoporosis. **Osteoporosis Int** **2005**;16: 2168-74.
161. Adachi JD, Papaioannou A. In whom and how to prevent glucocorticoid induced osteoporosis. **Best Practice Res Clin Rheumatol** **2005**; 19:1039-64.
162. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. **Ann Rheum Dis** **2005**; 64: 176-8.
163. Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid induced osteoporosis. **Curr Osteoporos Rep** **2009**; 7: 23-6.
164. Bultink IEM, Hamann D, Seelen MA, Hart MH, Dijkmans BAC, Daha MR, ET AL. Deficiency of mannose binding lectin is not associated with infections in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Res Ther** **2006**;8: 183-7.
165. Bosch X, Guilabert A, Pallares L, Cervera R, Ramos Casals M, Bore A, et AL. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. **Lupus** **2006**; 15: 584-9.



166. MokCC. Accelerated atherosclerosis arterial, thromboembolism and preventive strategies in systemic lupus erythematosus. **Scand J Rheumatol** 2006;35: 85-95.
167. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Mason JE, et al. A randomized trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med** 2005; 352: 1293-304.
168. Finnazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Shinco P, Wisloff F, Musial J, et al. A randomized clinical trial of high intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). **J Thromb Haemost** 2005; 3: 848-53.
169. Doria A, Arienti S, Rampudda M, Canova M, Tonon M, Sarzi Puttini P. Preventive strategies in systemic lupus erythematosus. **Autoimmunity Reviews** 2008; 7: 192-7.

## **Anexo 1**

### **Producción científica sobre el tema de la tesis.**

1. Mesa Redonda Tratamiento en el LES en IV Jornada Provincial de Reumatología LES Hospital Calixto García. Ponente.1994
2. I Simposium Internacional de Reumatología. Nefropatía Lúpica: Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. Ponente, Hospital CIMEQ, 1995
3. Mesa Redonda de Nefropatía Lúpica. Ponente. V Jornada Nacional de Reumatología. Hospital CIMEQ,1995
4. Mesa redonda Actividad Lúpica .Ponente. Congreso de la especialidad. Hospital CIMEQ, 1996.
5. Utilidad de los pulsos de metilprednisolona en el tratamiento de la Nefritis Lúpica: Congreso EULAR de Reumatología. Madrid ,1997
6. Mesa Redonda Hiperprolactinemia y Enfermedad Reumática Ponente. Congreso de la especialidad 1997.
7. Hiperprolactinemia y su relación con la actividad lúpica. Presentación en Cartel. Congreso Mexicano de Reumatología 1998
8. Taller Nacional de Lupus Eritematoso Sistémico (2 créditos, 40 horas).Hosp." Hermanos Ameijeiras" 1998
9. Simposium factores relacionados con el pronóstico y la evaluación del LES. Ponente (3 créditos) 1998
10. Prolactina: Su relación con la actividad lúpica. 1999 Trabajo relevante en el forum de ciencia y técnica.

11. Factores socio – demográficos relacionados con la supervivencia del LES en el IV Congreso Cubano de Reumatología VI Encuentro Cuba – México. 1999. Premio en el Forum de Ciencia y técnica
12. Utilidad de la prueba de la banda lúpica en la actividad del LES. 1999. Mención en el Forum de Ciencias y Técnica
13. Valor diagnóstico de los anticuerpos anti Ro (SS\_A) en lupus Eritematoso sistémico. Rev. Mexicana de Reumatología. Vol. 15, N° 3-4. Mayo-Agosto. 2000.
14. Conferencia Daño en el LES, Enfoque y Determinación. V Congreso Cubano de Reumatología. Ponente (3 créditos)
15. Trabajo Relevante en el XIV Forum de Ciencia y Técnica Daño en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Su relación con características iniciales de la enfermedad. 2001
16. Daño en pacientes con LES: relación con características iniciales de la enfermedad. VI Congreso Cubano de Reumatología, Rev Cubana de Reumatología. 2001 Vol N° III y II pag 94.
17. Supervivencia en el LES. Factores Pronósticos VII Congreso Cubano de Reumatología, Rev Cubana de Reumatología. 2002 Vol 2.
18. Trasplante de medula ósea en Enfermedades Reumáticas. VIII Congreso Cubano de Reumatología, Rev Cubana de Reumatología. 2003 Vol. V, N° 3 y 4 Pág. 75. Resúmenes
19. Simposium Aterosclerosis y autoinmunidad Ponente (2 créditos)
20. Influencia de la evolución y los tratamientos en la aparición de osteoporosis en las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Resúmenes Rev. Cubana de Reumatología. 2004

21. Factores ambientales vinculados a la aparición de Lupus Eritematoso Sistémico. 2005
22. Osteoporosis en mujeres premenopáusicas con Lupus Eritematoso Sistémico. 2005
23. Frecuencia de la enfermedad vascular aterosclerótica en pacientes con LES. 2006
24. Autoanticuerpos diagnósticos en enfermedades autoinmunes sistémicas y específicas de órgano. Revista Cubana de Medicina..Rev Cubana de Med. 2006;45(2)
25. Utilización y valor predictivo de la determinación de anticuerpos antinucleares en un Hospital de Referencia Nacional de Salud. .Rev Cubana de Med. 2006;45(3)
26. Tercer Lugar a la comunicación oral Prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica en pacientes cubanos con LES. 2007
27. Fascitis necrotizante en el lupus eritematoso sistémico Cartel. 2007
28. Prevalencia de la enfermedad aterosclerótica en pacientes cubanos con LES. Cartel 2007
29. Terapia de inducción en la nefritis lúpica severa Conferencia en Nefro CIMEQ 2007
30. Supervivencia en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico influencia de las características iniciales de la enfermedad. Rev. Cubana de Med. 2008:47(3)
31. Prevalencia de enfermedad vascular aterosclerótica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Reumatol. Clin. 2008():3-8

## Publicaciones relacionadas con el tema de la tesis

1. Variables asociadas al comportamiento y evolución de la nefritis lúpica proliferativa. Rev. Reuma1995 (10). supl 1. (Resumen evento cubano).
2. 6 Methyl – prednisolone pulses for Lupus Diffuse Glomerulonephritis. Abstract Book EULAR 96 IX Symposium Madrid Vol. 25, 1996, Supl N° 1 posters 195. (Cartel Congreso EULAR, España).
3. Correlación de la banda Lúpica con el grado de nefropatía lúpica. Rev. Dolor 1996Vol. 11, Supl. III (Cartel congreso cubano).
4. Prolactina: Relación con actividad Lúpica. Rev. Mexicana de Reumatol 1997 C-36. (Cartel congreso mexicano).
5. Valor Diagnóstico de la Banda lúpica en el Lupus Eritematoso Sistémico. Revista de Dolor, 1997Vol. 11, Supl III (Cartel congreso cubano).
6. Detección por ultrasonido de placas ateroscleróticas en pacientes con LES. Rev Cubana de Reumatol. 1998: 95(Cartel congreso cubano).
7. Valor diagnóstico de los anticuerpos anti Ro (SS\_A) en Lupus Eritematoso Sistémico ANA positivo. **Rev. Mexicana de Reumatol 2000**, 15:3-4 (Original).
8. Trasplante de medula ósea en enfermedades reumáticas. Rev Cubana de Reumatol. 2003:75 (Cartel congreso cubano).
9. Influencia de la evolución y los tratamientos en la aparición osteoporosis en las pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. Rev. Cubana de Reumatol 2004. (Cartel congreso cubano).

10. Triangulo reumatoide se cierra entre el factor reumatoide, los inmunocomplejos circulantes y la proteína C reactiva sin incluir los anticuerpos antinucleares. **Rev. Mexicana de Reumatología. 2005;** 20: 35 -9. (Original).
11. Manual de Practicas Medicas del Hospital Hermanos Ameijeiras.  
2006. Lupus Eritematoso Sistémico, primera edición (**ISBN 978-959-212-392-2**).
12. Mofetil Micofenolato , una opción de tratamiento en nefritis lupica refractaria a ciclofosfamida. Rev Cubana de Reumatol 2006 (2): 99.  
(Cartel congreso cubano).
13. Masa intracardiaca en un paciente con lupus eritematoso sistémico. Rev Cubana de Reumatol 2006 (2): 100 (Cartel congreso cubano)..
14. Utilización y valor predictivo de la determinación de anticuerpos antinucleares en un Hospital de Referencia Nacional de Salud  
**Rev Cubana Med 2006** , 45 : 7- 11. (Original).
15. Osteoporosis en mujeres premenopáusicas cubanas con LES. **Rev Cubana de Med. 2007;** 46(3) 12-5. (Original).
16. Fascitis necrotizante en el curso del lupus eritematoso sistémico. Rev Cubana de Reumatol 2007. 10 (Cartel congreso cubano)
17. Factores predictores de respuesta a la terapia de inducción de ciclofosfamida con nefritis lupica .**Rev Cubana de Med. 2007** 46(2) 21-5. (Original).
18. Manual de Practicas Medicas del Hospital Hermanos Ameijeiras  
2008. Lupus Eritematoso Sistémico, segunda edición (**ISBN 978-959-212-392-2**)

19. Supervivencia en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico, influencia de las características iniciales de la enfermedad. **Rev. Cubana de Med.2008**; 47(3): 5-10. (Original).
20. Calidad de vida en el lupus eritematoso sistémico, influencia del tratamiento con ciclofosfamida. Rev Cubana de Reumatol 2008:2 (Cartel congreso cubano).
21. Prevalencia de aterosclerosis de paciente cubanos con LES. **Reumatol Clin. 2008**; 4(1):13-8. (Original).
22. Daño en pacientes cubanos con LES. Relación con características iniciales de la enfermedad. **Reumatol Clin. 2010**; 6(1):11-5. (Original).





## Anexo 2

### Indice de daño SLICC / ACR

Nombre	H.C.
Fecha Diagnóstico:	Fecha Evaluación:
<u>Ocular</u>	<u>Vascular Periférico</u>
(1) Cataratas	(1) Claudicación por más de seis meses
(1) Cambios Retinianos (Atrofia óptica)	(1) Pérdida de tejido menor (pulpejo digital)
<u>Neuroiquiátricas</u>	(1) Pérdida de tejido mayor (dedo o miembro) (2 si más de 1)
(1) Alteraciones cognitivas	(1) Trombosis Venosas con Inflamación, Ulceración, Estasis.
(1) Convulsiones (terapia más de 6 meses)	<u>Gastrointestinal</u>
(1) AVE (2 si más de 1)	(1) Infartos, Resección de ID, Bazo, Hígado, Vejiga. (2 si más de un lugar)
(1) Neuropatía craneal o periférica	(1) Insuficiencia Mesentérica
(1) Mielitis transversa	(1) Peritonitis Crónica
<u>Renal</u>	(1) Reducción del Tractus por Cirugía
(1) Filtrado Glomerular (menos de 50%)	<u>Músculo Esqueléticas</u>
(1) Proteinuria 3,5 g	(1) Atrofia Muscular
(3) Fallo Renal Terminal (diálisis o trasplante)	(1) Artritis Deformante o Erosiva (Incluye deformidades reducibles).
<u>Pulmonar</u>	(1) Osteoporosis con Fracturas o Colapso Vertebral
(1) Hipertensión Pulmonar	(1) Necrosis avascular (2 sí más de 1)
(1) Fibrosis Pulmonar	(1) Osteomielitis
(1) Retracción Pulmonar	<u>Piel</u>
(1) Fibrosis Pleural	(1) Alopecia Cicatrizal
(1) Infarto Pulmonar	(1) Lesiones Cicatrizales, Reducción del Panículo
<u>Cardiovascular</u>	(1) Úlceras sin trombosis
(1) Angina ó Bypass	(1) <u>Fallo Gonadal</u>
(1) Infarto del miocardio. (2 si más de 1)	(1) Diabetes
(1) Cardiomiopatía (Disfunción Ventricular)	(1) Malignidad (2 sí más de un lugar)
(1) Enfermedad Valvular (Soplo 3/6)	<u>TOTAL: -</u>
(1) Pericarditis por más de 6 meses ó Pericardiectomía	

### **Anexo 3**

#### **CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LES. 1982**

1- Eritema Facial.

2- Eritema Discoide.

3- Fotosensibilidad.

4- Ulceras Orales.

5- Artritis.

6- Serositis.

7- Alteraciones Renales (proteinuria, cilindros).

8- Alteraciones Neurológicas (convulsiones, psicosis).

9- Alteraciones Hematológicas (anemia hemolítica, leucopenia trombocitopenia y linfopenia).

10- Alteraciones Inmunológicas (células LE, anti DNA, anti SM y pruebas serológicas para sífilis falsos positivas).

11- Anticuerpos Antinucleares.

Con cuatro de los criterios se clasifica como LES.

## Anexo 4

### Operacionalización de las variables.

<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Concepto operacional</b>
Edad cumplida	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el último cumpleaños.	Valor numérico cumplido hasta el momento de la inclusión en el estudio
Edad cumplida	División en grupos	1. Hasta 20años. 2. De 21 hasta 40 años. 3. Más de 40 años.
Edad al Diagnóstico.	Años de vida desde su nacimiento hasta la confirmación del diagnóstico de LES.	Valor numérico cumplido hasta la confirmación del diagnóstico
Color de la piel.	Apariencia externa de la piel	Blancos y no blancos
Escolaridad	Nivel educacional	*Primaria: Hasta 6años de escuela *Media: Hasta 10años de escuela *Media superior: Hasta 12 años de escuela *Universitario: Haber concluido estudios de este nivel
Sexo	Según sexo biológico al que pertenece.	Masculino ó femenino
Procedencia	Según clasificación del lugar de residencia por registro de direcciones	Urbana ó rural
Ocupación	Vínculo laboral remunerado	Ocupado : Presencia de vinculo laboral No ocupado.: Sin vinculo Estudiante: Del programa diurno que se mantiene estudiando sin tener un vinculo laboral
Tiempo de evolución de la enfermedad	Considerado desde el momento en que cumplió cuatro criterios de clasificación de la enfermedad.	Valor numérico de los meses cumplidos o de los años.
Tiempo de evolución de la enfermedad	División en grupos	1. Hasta 5 años. 2. De 6 a 10 años 3. Más de 10 años.

Clasificado portador de LES	Criterios de clasificación de la enfermedad del ACR 1982 (Anexo3)	Cumplir con cuatro o más criterios de clasificación
Tratamiento	1. Prednisona 2. Metilprednisolona. 3. Azathioprina. 4. Antimaláricos. 5. Ciclofosfamida	1. Prednisona , dosis acumulada: *Menos de 20g *De 21 a 40g *Más de 40g 2. Metilprednisolona.: Si : utilizada alguna vez No: No utilizada. 3. Azathioprina: Si: Utilizada por más de un año. No: No, ó utilizada por menos de un año. 4. Antimaláricos: Si: Utilizados por más de un año No: No, ó utilizado por menos de un año. 5. Ciclofosfamida: Si: Utilizada por más de tres meses. Dosis acumulada: Hasta 6 gramos Mas de 6 gramos No: No utilizada o menos de tres meses
Daño	índice SLICC/ACR(Anexo2)	Sin daño: 0 puntos Con daño: un punto o más
Nefropatía	1. Alteraciones de la Función renal Ó 2. Alteraciones del Sedimento Urinario Ó 3. Nefropatia confirmada por biopsia renal	1. Creatinina sérica elevada: Superior a 120mmol/L 1Filtrado Glomerular disminuido: Inferior a 60ml/min 2. Addis de dos horas alterado: Presencia de hematuria y/o cilindruria y/o proteinuria. 2. Proteinuria de 24 horas más De 0,5 g en 24 Horas 3. Desde las clases II a la V
Vasculitis	Proceso inflamatorio vascular	*Lesiones purpúricas palpables en piel. *Isquemias digitales.

		<ul style="list-style-type: none"> <li>*Ulceras en miembros.</li> <li>*Fenómeno de Raynaud.</li> <li>*Confirmación por histología.</li> <li>*No existencia de trombosis.</li> </ul>
Hipertensión arterial	Tomada en miembro superior derecho en dos o mas oportunidades	Presente: Cifras iguales ó superiores a 130mm/ Hg de presión sistólica y de 90 diastólica. O requerir medicamentos para mantener valores normales.
Anemia	Valor de Hb	En el hombre<12g/l En la mujer<11g/l
Leucopenia	Valor de leucocitos en sangre periférica	< 4000/mm <sup>3</sup>
Trombocitopenia	Valor de plaquetas en sangre periférica	< 100/mm <sup>3</sup>
Anti DNA positivo	Utilizando como Sustrato Crithidia lucilliae	Reacción positiva por Inmunofluorescencia indirecta
C <sub>3</sub> bajo	Por nefelometría e inmunodifusión radial	Valor inferior a 0,9 g/l
C <sub>4</sub> bajo	Por nefelometría e inmunodifusión radial	Valor inferior a 0,1g/l
Falsos positivos para sífilis(VDRL)	1.Prueba de VDRL 2.Fluorescencia antitreponema	1. Positiva en dos o más oportunidades. 2. Negativa
Anticoagulante lúpico positivo	Prueba coagulométrica.	Positiva en dos o más oportunidades
Clase histológica de nefritis lúpica	Clasificación de la Organización Mundial de la Salud modificada (93)	Realizada durante el primer año de diagnosticada la enfermedad.
Causa de muerte	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones</li> <li>2. Enfermedad renal crónica.</li> <li>3. Enfermedad vascular aterosclerótica</li> <li>4. Lupus activo.</li> <li>5. Cáncer.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Demostración de la misma por estudios microbiológicos y/o examen anatomopatológico.</li> <li>2. Eventos desencadenados por ella, paciente dependientes de métodos dialíticos</li> <li>3. Eventos desencadenados por accidentes cerebrovasculares y/o cardiovasculares confirmados por estudios anatomopatológicos.</li> <li>4. Eventos que se desarrollaron secundarios a elevación del</li> </ol>

		<p>tratamiento inmunosupresor o de introducción de nuevos medicamentos para tratar manifestaciones mayores de la enfermedad.</p> <p>5. Eventos asociados a procesos malignos que aparecieron después del diagnóstico confirmados por anatomía patológica.</p>
Actividad de la enfermedad	Índice MEXSLEDAI (Anexo 6)	<p>Alteraciones de reciente instalación (Últimos siete días)</p> <p>No activo: hasta 2 puntos</p> <p>Activo: Mas de 2 puntos</p>
Fibromialgia secundaria	Según criterios de la ACR (43)	<p>Si : Cumple los criterios</p> <p>No : No cumple</p>
Calidad de vida relacionada con la salud	Instrumento SF- 36 (Anexo 5)	<p>Puntuaciones en cada una de las ocho dimensiones entre 0 y 100 puntos</p> <p>0: menos calidad</p> <p>100: más calidad.</p>

## Anexo 5

### CUESTIONARIO DE SALUD SF 36

VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (JUNIO 1999)

#### INSTRUCCIONES

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca mas cierto. **MARQUE UNA SOLA RESPUESTA**

1. En general usted diría que su salud es :

- 1  Excelente
- 2  Muy buena
- 3  Buena
- 4  Regular
- 5  Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1  Mucho mejor ahora que hace un año
- 2  Algo mejor ahora que hace un año
- 3  Más o menos igual que hace un año
- 4  Algo peor ahora que hace un año
- 5  Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la escoba o aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita **coger o llevar la bolsa de la compra?**

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita **subir varios pisos** por la escalera?

- 1  Sí, me limita mucho  
2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada
7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?  
1  Sí, me limita mucho  
2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada
8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?  
1  Sí, me limita mucho  
2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada
9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?  
1  Sí, me limita mucho  
2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada
10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?  
1  Sí, me limita mucho  
2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada
11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?  
1  Sí, me limita mucho  
2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada
12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?  
1  Sí, me limita mucho  
2  Sí, me limita un poco  
3  No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?  
1  Sí  
2  No
14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?  
1  Sí  
2  No
15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?



1  Sí

2  No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó mas de lo normal), a causa de su salud física?

1  Sí

2  No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**Hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional ( como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No

19. Durante las 4 últimas semanas ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1  Sí

2  No

20. Durante las 4 últimas semanas ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1  Nada

2  Un poco

3  Regular

4  Bastante

5  Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

1  No, ninguno

2  Sí, muy poco

3  Sí, un poco

4  Sí, moderado

5  Sí, mucho

6  Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1  Nada

2  Un poco

3  Regular

4  Bastante

5  Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?.

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas Veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas Veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?.

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas Veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

29 Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1  Siempre
- 2  Así siempre
- 3  Algunas veces
- 4  Sólo alguna vez
- 5  Nunca

**POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE ACERTADA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES**

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

## **Anexo 6**

### **MEX-SLEDAI**

Nombre: \_\_\_\_\_

El puntaje total del índice clínico Mex-SLEDAI es la suma total de los puntos de cada variable. Se toma en cuenta la variable que está presente en la fecha de la cita o su ocurrencia en los últimos 10 días.

#### **CALIFICACIÓN DESCRIPTOR DEFINICIÓN**

##### **8 Trastorno Neurológico**

**Psicosis:** Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave, en la percepción de la realidad. Incluye: Alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, pensamiento ilógico notorio, desorganizado. Se debe excluir la presencia de uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.

**Enfermedad vascular cerebral (EVC):** Síndrome reciente. Se excluye aterosclerosis

**Convulsiones:** De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundarias a drogas.

**Síndrome orgánico cerebral:** Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual de inicio rápido con características clínicas fluctuantes; tales como: Alteración de la conciencia con incapacidad para mantener atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración perceptual, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.

**Mononeuritis:** Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno o más de los nervios craneales o periféricos.

**Mielitis:** Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de la vejiga y del intestino, excluyendo otras causas.

##### **6 Trastorno Renal**

**Cilindros:** granulosos o eritrocitarios

**Hematuria:** > 5 eritrocitos por campo. Excluyendo otras causas

Proteinuria de inicio reciente > 0.5 gr/l en muestra aislada

Aumento de creatinina > 5 mg/dl

#### 4 Vasculitis

Ulceras, gangrena, vasculitis en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.

#### 3 Hemólisis

Hb < 12 gr/dl y con reticulocitos corregidos > 3%

Trombopenia Menos de 100.000 plaquetas. No debido a drogas u otras causas.

#### 3 Miositis

Mialgias y debilidad muscular proximales asociadas con elevación de CPK.

#### 2 Artritis

Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.

#### 2 Afección Cutánea

Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia de eritema malar.

Ulceras mucosas de inicio reciente o recurrencia de ulceras orales o nasofaríngeas.

Alopecia: áreas de alopecia difusa o caída fácil del cabello.

#### 2 Serositis

Pleuritis: Historia contundente de dolor pleurítico, frote pleural o derrame pleural al examen físico.

Pericarditis: Historia contundente o frote pericárdico audible.

Peritonitis: Dolor abdominal difuso con rebote ligero (excluyendo causas intraabdominales).

1 Fiebre > de 38° C después de la exclusión de proceso infeccioso

Fatiga Inexplicable

1 Leucopenia Leucocitos < de 4000 x mm<sup>3</sup>, no secundario al uso de drogas.

Linfopenia Linfocitos < de 1200 x mm<sup>3</sup>, no secundario al uso de drogas.

Puntaje total del Índice Mex-SLEDAI: \_\_\_\_\_