



UNIVERSIDAD ANDINA DEL CUSCO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y AMBIENTALES DE
PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO DE ESSALUD Y MINSA –CUSCO DE JUNIO DEL
2019 A JUNIO DEL 2022

Presentado por los estudiantes

Bueno Romero, Karol Gabriela

Cutire Gutiérrez Jorge Daniel

Para optar al Título Profesional de Médico

Cirujano

Asesor: Dr. Robert Chumbiraico Chumbimuni

CUSCO - PERÚ

2022



AGRADECIMIENTOS

En la larga travesía de un estudiante, uno afronta diversos obstáculos, errores, decepciones, momentos de desesperación, también días felices, en todos estos momentos es usted quien me acompaña, mi madre; Marisol Romero Sotelo, quedare eternamente agradecida por todo lo que diste por mí.

A mi primer asesor que en paz descansa MED. Nieto José Muriel, a nuestro asesor: MED.

Robert Chumbiraico, muchas gracias por responder siempre a todas las preguntas con su excepcional paciencia, diligencia y amabilidad.

(Karol B.R.)

A mi padre Leonardo Jorge Cutire Gaimes por enseñarme en cada momento que estuvo conmigo a ser mejor como persona, ser más fuerte y esforzarme por lo que quiero. El futuro es incierto, pero siempre llevare en mi ser al hombre que fue mi ejemplo y me permitió llegar a este momento, estoy agradecido cada día de mi vida por todo lo que me dio y hare lo posible por cumplir los sueños que no pudieron ser mientras aún se encontraba conmigo.

A mi madre Lourdes Gutiérrez Prudencio, por su cariño, resiliencia y fortaleza que me ha permitido seguir adelante en la adversidad y llegar a este punto.

Al Doctor Robert Chumbiraico, por su tiempo, apoyo y su amor por la Medicina,

(Jorge C. G.)



JURADO DE LA TESIS

DR. MED. Renán Ramírez Vargas

JURADO REPLICANTE – PRESIDENTE DEL JURADO

MED. Ronny William Mundaca

JURADO REPLICANTE

MED. Juan Carlos Acuña Mamani

JURADO DICTAMINANTE

MED. Yaquelin Condori Fernández

JURADO DICTAMINANTE

MED. Robert Chumbiraico Chumbimuni

ASESOR



CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	i
JURADO DE LA TESIS.....	ii
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	ix
CAPITULO I: GENERALIDADES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:.....	5
Problema general:	5
Problemas específicos secundarios:	5
JUSTIFICACIÓN	6
OBJETIVOS	8
Objetivo general:	8
Objetivos específicos secundarios:.....	8
DELIMITACIÓN.....	9
DELIMITACIÓN ESPACIAL.....	9
DELIMITACIÓN TEMPORAL	9
ASPECTOS ÉTICOS.....	9
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	10
ANTECEDENTES DEL ESTUDIO.....	10
ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	10
ANTECEDENTES NACIONALES	14
MARCO CONCEPTUAL (DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS)	39
HIPÓTESIS.....	40
HIPÓTESIS GENERAL	40
HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	40
VARIABLES	42
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:	43
CAPITULO III:MÉTODO.....	49
3.1. ALCANCE DEL ESTUDIO	49
3.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	49
3.3. POBLACIÓN.....	50
3.4. MUESTRA.....	50
3.6. VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS	52
3.7. PLAN DE ANALISIS DE DATOS	54



CAPITULO IV: RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	56
CAPITULO V: DISCUSIÓN.....	81
5.1. DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS MÁS RELEVANTES Y SIGNIFICATIVOS	81
5.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	82
5.3. COMPARACIÓN CRÍTICA CON LA LITERATURA EXISTENTE.....	82
5.4. IMPLICANCIAS DEL ESTUDIO	86
CONCLUSIONES:	87
RECOMENDACIONES	89
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	96
VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS	98



ÍNDICE DE GRÁFICO Y TABLAS

Tabla 1 . Factores clínicos de lupus.....	19
Tabla 2. Clasificación de la nefritis lúpica.....	21
Tabla 3. Criterios de Clasificación de LES del <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012.</i>	33
Tabla 4. Distribución de los pacientes con LES según nivel de instrucción.....	57
Tabla 5. Primeras Evidencias de LES.....	58
Tabla 6. Distribución de los pacientes con LES según las comorbilidades.....	58
Tabla 7. Distribución de las comorbilidades de tipo infecciosas según porcentaje	59
Tabla 8. Distribución del tratamiento recibido en los pacientes lúpicos según el sexo	62
Tabla 9. Tabla Cruzada entre infección por COVID-19 y Progresión de la enfermedad	64
Tabla 10. Tabla Cruzada entre Malestar general y Progresión de la Enfermedad.....	65
Tabla 11. Tabla Cruzada entre Síndrome de Raynaud y Progresión de la enfermedad	66
Tabla 12. Tabla Cruzada entre Comorbilidades Urinarias y Progresión de la Enfermedad.....	66
Tabla 13. Tabla Cruzada entre Pleuritis y Progresión de la enfermedad	67
Tabla 14. Tabla Cruzada entre Trombosis venosa Profunda y Progresión de la Enfermedad.....	68
Tabla 15. Tabla Cruzada entre Proteinuria y Progresión de la enfermedad	68
Tabla 16. Tabla Cruzada entre Hematuria y Progresión de la enfermedad.....	69
Tabla 17. Tabla Cruzada entre Cilindros celulares y progresión de la enfermedad....	70
Tabla 18. Tabla Cruzada entre Síndrome Nefrótico y Progresión de la enfermedad...	70
Tabla 19. Tabla cruzada entre Nefropatía Terminal y Progresión de la enfermedad...	71
Tabla 20. Tabla cruzada entre leucopenia y progresión de la enfermedad.....	72
Tabla 21. Tabla cruzada entre linfopenia y progresión de LES	72
Tabla 22. Tabla cruzada entre trombocitopenia y progresión de LES	73
Tabla 23. Tabla cruzada entre artralgias y progresión de LES.....	73
Tabla 24. Tabla cruzada entre ANA y progresión de LES	74
Tabla 25. Tabla cruzada entre AINES y progresión de LES.....	75
Tabla 26. Tabla cruzada de estado vivo y muerto según el sexo	75
Tabla 27. Tabla de vida	76
Tabla 28. Causa de muerte.....	77
Tabla 29. Análisis de supervivencia según las variables sociodemográficas y ambientales	77
Tabla 30. Tabla cruzada entre las variables clínicas y supervivencia	78
Tabla 31. Tabla cruzada entre el tratamiento y supervivencia	79
Tabla 32. Tabla cruzada entre exámenes de laboratorio y supervivencia.....	80



Gráfico 1. <i>Distribución de los pacientes con LES según los hospitales</i>	56
Gráfico 2. <i>Distribución de edad de los pacientes con LES.....</i>	56
Gráfico 3. <i>Distribución de los pacientes con LES según sexo</i>	57
Gráfico 4. <i>Distribución de las comorbilidades según sexo de los pacientes con LES..</i>	59
Gráfico 5. <i>Gráfico de barras de la distribución de pacientes con LES según LES tardío</i>	60
Gráfico 6. <i>Manifestaciones Clínicas de los pacientes hospitalizados por LES</i>	61
Gráfico 7. <i>Distribución de los pacientes que contaron con biopsias renales</i>	62
Gráfico 8. <i>Distribución de SLEDAI en un histograma de los pacientes con LES</i>	63
Gráfico 9. <i>Distribución del tipo de actividad al inicio y al final en el Hospital Regional del Cusco.....</i>	63
Gráfico 10. <i>Distribución del tipo de actividad al inicio y al final en el Hospital Adolfo Guevara</i>	64
Gráfico 11. <i>Grafica de Kaplan meier de los pacientes fallecidos.....</i>	76



RESUMEN

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y AMBIENTALES DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE ESSALUD Y MINSA –CUSCO DEL 2019 – 2022

Karol G. Bueno, Jorge D. Cutire, Robert Chumbiraico

Introducción: El lupus Eritematoso sistémico es una enfermedad de tipo autoinmune la cual causa múltiples sintomatologías y afecta a diversos sistemas. Por tal motivo es importante determinar los factores relacionados a la progresión y supervivencia de la enfermedad. **Objetivo:** Conocer la asociación de los factores sociodemográficos, clínicos y ambientales con la progresión y supervivencia de los pacientes con LES en ESSALUD y MINSA - Cusco del 2019 – 2022. **Material y Método:** El estudio es de tipo correlacional asociativo, retrospectivo. El muestreo fue por conveniencia no probabilístico teniendo en cuenta los criterios de selección de los pacientes. Se recopiló una muestra de 91 pacientes y se analizó los datos en el programa SPSS 21. **Resultados:** Resultaron asociados a una mayor progresión del LES: Malestar General, Comorbilidades urinarias, TVP, Síndrome de Raynaud, pleuritis, Proteinuria, hematuria, Síndrome Nefrótico, cilindros celulares, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, presencia de Nefropatía terminal, ANA +, uso crónico de AINEs. Con respecto al análisis de supervivencia se encontró una mortalidad a los 10, 20, 30 y más de 30 años de su diagnóstico fue 3%, 10%, 18% y 100% respectivamente. La principal causa de muerte fueron las infecciones, la segunda causa la actividad lúpica y tercera causa el COVID- 19. Además del resultado de la asociación entre variables clínicas y supervivencia se evidencia, que los pacientes que presentaron Pleuritis; efusión pleural, Nefropatía terminal; trombocitopenia, Deformidad de



articulaciones, alopecia y esplenomegalia se asociaron a una menor supervivencia de LES.

Conclusiones: Las principales comorbilidades y la principal causa de muerte fueron las infecciones, cuyo origen mayoritario fue en las vías urinarias. Las manifestaciones clínicas pulmonares y renales, la presencia de trombocitopenia, deformidad de articulaciones y alopecia, se asociaron a una menor supervivencia, así como también los pulsos de metilprednisolona y FR + se evidenció asociación con la supervivencia. Las infecciones como COVID 19 y de las vías urinarias, así como la presencia manifestaciones renales, cutáneas (fenómeno Raynaud) y cardiovasculares (TVP) se asociaron a una mayor progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Lupus Eritematoso Sistémico, Supervivencia, Progresión, daño de la enfermedad, mortalidad.



ABSTRACT

SOCIODEMOGRAPHIC, CLINICAL AND ENVIRONMENTAL FACTORS OF PROGRESSION AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS FROM ESSALUD AND MINSA – CUSCO FROM JUN 2019 TO JUN 2022

Karol G. Bueno, Jorge D. Cutire, Robert Chumbiraico

Introduction: Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that causes multiple symptoms and affects various systems. For this reason, it is important to determine the factors related to the progression and survival of the disease. **Object:** To know the association of sociodemographic, clinical, and environmental factors with the progression and survival of patients with SLE in ESSALUD and MINSA - Cusco from 2019 – 2022. **Methods:** Our study is retrospective, associative correlational type. Sampling was for non-probabilistic convenience, considering the patient selection criteria. A sample of 91 patients was collected. For data analysis, we used the SPSS 21 program. **Results:** They were associated with a greater progression of SLE: General malaise, urinary comorbidities, DVT, Raynaud's syndrome, pleurisy, proteinuria, hematuria, nephrotic syndrome, cellular casts, neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, presence of end-stage renal disease, ANA +, chronic use of NSAIDs. Regarding the survival analysis, mortality, was found at 10, 20, 30 and more than 30 years after diagnosis was 3%, 10%, 18% and 100% respectively. The main cause of death was infections, the second cause lupus activity and the third cause COVID-19. In addition to the result of the association between clinical variables and survival, it is evident that the patients who presented Pleurisy; pleural effusion, End-stage renal disease; thrombocytopenia, conjunctivitis, joint deformity, alopecia, and splenomegaly were associated with lower SLE survival. **Conclusions:** The main comorbidities and the main



cause of death were infections, the majority of which originated in the urinary tract. Pulmonary and renal clinical manifestations, the presence of thrombocytopenia, conjunctivitis, joint deformity, and alopecia were associated with lower survival, such as pulsed methylprednisolone and FR have association with survival, it was evidenced. Infections such as COVID 19 and those of the urinary tract, as well as the presence of renal, cutaneous (Raynaud's phenomenon) and cardiovascular (DVT) manifestations, were associated with a greater progression of the disease.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, Survival, Progression, Disease damage, Mortality.



CAPITULO I:

GENERALIDADES

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Fundamentación del estudio

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un problema nacional repercutiendo en la sociedad, el daño que produce a nivel socioeconómico es irreparable a esto sumemos el daño fisiológico multiorgánico que la enfermedad produce, todo esto debido a que las personas que la padecen tendrán complicaciones. Siendo el LES una patología autoinmune caracterizada por el descontrol de la tolerancia a antígenos propios debido al desequilibrio de diferentes mecanismos mediadores de la inmunidad, con una preponderancia de 23 a 241 casos por 10⁵ personas, que predomina el sexo femenino en relación 9:1 del masculino en Norte América según lo indicado en una revisión sistemática.(1)

La Fundación Americana de Lupus, da a conocer que el 90% de quienes sufren este trastorno son mujeres con una edad de 15 y 44 sobre todo en época de edad reproductiva (2). Se estima que de los 33 millones de ciudadanos que radican actualmente en el Perú según el INEI, 0.05% tienen LES, siendo el 90% féminas, la mayoría en un periodo fecundo y pertenecientes a la población económicamente activa (3). Sin embargo, la repercusión del LES en el paciente, en su familia, economía y en la comunidad es cuantioso, viendo que la cantidad de pacientes supervivientes a los 5 años es del 90% y 82% en 10 años y 70% a los 15 años.(4)

El avance de la tecnología en el área de salud mejoro la calidad de vida de los pacientes con LES en los últimos 40 años, de igual manera es importante los avances en el



diagnóstico y tratamiento, tal cual nuestro conocimiento del desarrollo fisiopatológico y su manifestación clínica. Pero, aun así, el estilo de vida de cada persona con LES es claramente ínfimo al de una persona normal y el riesgo de muerte se duplica o triplica en algunos casos (5), quizás debido al retardo en el diagnóstico, tratamiento temprano y demás factores.

Entonces, existen factores que incidirán de mayor manera el deterioro acumulado en órganos o sistemas estas serán: grupo etario, el sexo, actividad de la enfermedad, manifestación de comorbilidades, a esto sumemos el nivel económico, grado de instrucción. Es importante conocer el daño causado en su momento inicial, este es un factor muy importante que nos ayudará a determinar el daño posterior que el LES pueda causar.

Se describieron muchas cohortes las cuales describen esta patogenia, entre ellas la cohorte LUCIE (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido) (6) encontrando una mayor actividad en pacientes ya diagnosticados en una edad más joven, y en varones, en los cuales la enfermedad renal es más prevalente. En la cohorte RELESSER (España) (7) se diferenció dos grupos: LES (pacientes con criterios de diagnóstico completos e LESi (incompletos), en la cual la mortalidad fue igual en los dos, a pesar que los pacientes con LESi tenían una forma estable y leve de la enfermedad con una tasa baja de afectación de los órganos mayores y baja refractariedad. En contraparte la cohorte LUMINA (EE. UU.) (8) destaca que hubo una enfermedad más severa, el aumento de la actividad de la enfermedad y mayor acúmulo de enfermedad en las poblaciones no caucásicas, sobre todo en pacientes de origen hispano (Texas), así mismo, los factores clínicos tienen mayor importancia en etapas más avanzadas. Algunos factores socioeconómicos como el estado civil y la cantidad de ingreso económico mensual impactan en el daño y la presencia de afectación renal.



En este tipo de patología es frecuente las infecciones, los estudios indican que estas están asociadas a la mortalidad (9), los estudios Caspito Guevara (Trujillo, 2015) (10) indican que los pacientes pueden presentar una amplia variedad de comorbilidades, es más algunos pueden padecer más de una comorbilidad, siendo más predominante en sexo femenino en edad reproductiva activa, las infecciones, los daños ocasionados por corticoides y HTA también son comorbilidades que se tienen que tomar en cuenta.

La nefropatía lúpica, complicación del LES tiene un manejo complicado, mientras que las afecciones neurológicas son muy difíciles de diagnosticar y posteriormente controlar. Pacheco et al. (Perú, 2010) (11) dice que a mayor número de criterio ACR mayor será la afección renal por ende un mal pronóstico, también indican que la edad (15-24), sexo(varones), raza(negra) influenciaran en el daño renal. Estos estudios también indican en relación con el tratamiento una asociación significativa, entre el uso de ciclofosfamida y antipalúdicos con una mayor supervivencia, los pacientes con afección renal grado IV se asocia con un compromiso neurológico y anti-DNA nativo positivo y complemento sérico disminuido. Choque Chávez, *et al* (Perú, 2017) (12) resalta que el daño renal en los mestizos es menor comparado al de los caucásicos y no guarda relación con el grado de nefropatía lúpica.

En consecuencia, el primer compromiso orgánico en el LES sería el renal, seguido del cardíaco y como tercero las afecciones pulmonares según Martínez Amaya, J. (Nicaragua, 2017) (13). En su publicación Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, y colaboradores (Cuba, 2015) (14) menciona que el síndrome metabólico también tendría relación con la supervivencia del paciente, dichos factores impulsan más el lupus renal, la enfermedad inflamatoria activa, en contraste la terapia de antimaláricos o antipalúdicos protegen al paciente desde el comienzo de la enfermedad, por ende, una mayor probabilidad de vida.



Ante esta problemática, el motivo de seleccionar este trabajo de investigación fue conocer mejor la situación de nuestros pacientes lúpicos del Cusco, existiendo actualmente solo una investigación anterior en nuestra región, realizada en el Hospital Antonio Lorena del Cusco, por Zúñiga Á. (Cusco, 2017) (15) el cual nos da alcances sobre las expresiones clínicas y laboratoriales de pacientes con LES, existiendo algunos resultados no muy determinantes en la asociación de factores y daño de la enfermedad.

El conjunto social beneficiado con esta investigación son los pacientes con LES. La indagación obtenida de nuestro estudio permite observar el curso clínico del lupus, desde un inicio, en peruanos en hospitales cusqueños; y finalmente, contar con una base de datos que ha de ser utilizada para los estudios ulteriores.



FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

Problema general:

- ¿Cuál será la asociación de los factores sociodemográficos, clínicos y ambientales con la progresión y supervivencia de los pacientes con LES en ESSALUD y MINSA - Cusco de junio del 2019 a junio del 2022?

Problemas específicos secundarios:

- ¿Como es la asociación de los factores sociodemográficos (edad, procedencia, genero, grado de instrucción) con la progresión y supervivencia de los pacientes con LES?
- ¿Cuál es la asociación entre los factores clínicos [antecedentes de enfermedad sistémica autoinmune y comorbilidades (cardiovasculares, endocrinas, infecciosas, relacionadas con el embarazo), manifestaciones clínicas durante la evolución, primeras evidencias LES (demora al diagnóstico, descripción clínica no SLICC), LES de inicio tardío, ¿grado actividad de LES] con la progresión y supervivencia de los pacientes con LES?
- ¿Cuál es la asociación entre la terapia con la progresión y supervivencia de los pacientes con LES?
- ¿Cuál es la asociación entre el factor ambiental (Infección por COVID 19) con la progresión y supervivencia?
- ¿Cómo es la progresión de la enfermedad según la diferencia de índice de actividad lúpica en los pacientes con LES?
- ¿Cuánto es el tiempo de supervivencia de los pacientes con LES?



JUSTIFICACIÓN

Conveniencia

Las personas que padecen LES enfrentan una serie de complicaciones, ya que es un problema de salud pública con muchos casos emergentes a lo largo de los años herramientas diagnósticas han mejorado cada vez más debido a la prevalencia de esta patología dejando secuelas irreparables lo que nos motivó a emprender este estudio con el objetivo de ver cuán importante es el comportamiento de esta patología, así como conocer y comprender la relación de la supervivencia con factores sociológicos, clínicos y analíticos del LES.

Relevancia Social

Las personas que se benefician serán los pacientes lúpicos donde el principal objetivo es brindar información relevante para modificar, cambiar o crear nuevas opciones de tratamiento y plantearlas al sistema de salud con la finalidad de acrecentar el estado general de salud de las personas que padecen esta afección.

Implicancia Práctica

Disminuir el impacto de la enfermedad en su calidad de vida. La indagación obtenida permite visualizar la variabilidad clínica del lupus en la población cuzqueña y en última instancia, encontrar mejores opciones de tratamiento para los pacientes con lupus; y tener una base de datos que pueda ser utilizada para futuras investigaciones.

Valor Teórico

La trascendencia de este trabajo es proporcionar nuevas epistemologías sobre el comportamiento de la enfermedad de pacientes lúpicos según la supervivencia y progresión demostrada, el cual nos podría dar una diferencia en la sobrevivencia de nuestros



pacientes con relación a los estudios internacionales dejando una nueva base de datos en la Ciudad del Cusco, debido a que no existen estudios anteriores en nuestra Región,

Utilidad Metodológica

El presente trabajo utiliza el método científico, así como también podrá ser utilizado como base para investigaciones posteriores y cuya ficha de recolección de datos puede ser utilizada en otras investigaciones debido a su validez como herramienta de recolección.



OBJETIVOS

Objetivo general:

- Conocer la asociación de los factores sociodemográficos, clínicos y ambientales con la progresión y supervivencia de los pacientes con LES en ESSALUD y MINSA - Cusco de junio del 2019 a junio del 2022.

Objetivos específicos secundarios:

- Identificar la asociación de los factores sociodemográficos (edad, procedencia, genero, grado de instrucción) con la progresión y supervivencia de los pacientes con LES.
- Medir la asociación entre los factores clínicos [antecedentes de enfermedad sistémica autoinmune y comorbilidades (cardiovasculares, endocrinas, infecciosas, relacionadas con el embarazo), manifestaciones clínicas durante la evolución, primeras evidencias LES (demora al diagnóstico, descripción clínica no SLICC), LES de inicio tardío, grado actividad de LES] con la progresión y supervivencia de los pacientes con LES.
- Conocer la asociación entre la terapia con la progresión y supervivencia de los pacientes con LES.
- Estimar la asociación entre el factor ambiental (Infección por COVID 19) con la progresión y supervivencia.
- Determinar la progresión de la enfermedad según la diferencia de índice de actividad lúpica en los pacientes con LES.
- Identificar el tiempo de supervivencia de los pacientes con LES.



DELIMITACIÓN

DELIMITACIÓN ESPACIAL

Los hospitales en los que se realizó el estudio son:

- Ubicación del Hospital regional del Cusco: AV. de la cultura S/N
- Ubicación del Hospital Adolfo Guevara Velasco: Av. Anselmo Álvarez S/N

DELIMITACIÓN TEMPORAL

Desde junio del 2019 a junio del 2022

ASPECTOS ÉTICOS

Se hace presente que se respetará los principios del código de Ética del Colegio Médico del Perú. Se garantiza que los pacientes que pertenezcan al estudio se respetará su anonimato y la confidencialidad de su información personal según la Ley N.º 29733. “Ley de protección de datos personales”. No se requerirá consentimiento informado debido a que la recolección de datos será a través de historias clínicas. El estudio será realizado con la autorización tanto de la Universidad Andina del Cusco, como de los respectivos hospitales: Hospital Adolfo Guevara del Cusco y Hospital Regional del Cusco. Los datos obtenidos serán solamente utilizados con fines investigativos, sin existir conflictos de interés.



CAPITULO II:

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Mageau, A., Papo, T., Ruckly, S., et al. *Supervivencia después de la insuficiencia orgánica asociada a COVID-19 entre pacientes hospitalizados con lupus eritematoso sistémico en Francia: un estudio a nivel nacional*. (Francia, 2022) (16) **Objetivo:** Es determinar la incidencia y los factores asociados con la insuficiencia orgánica asociada a COVID-19 (FAO) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). **Método:** Se hizo un estudio de cohorte con referencia a la base de datos de hospitales médicos/administrativos nacionales franceses para el período enero 2011-noviembre 2020. Cada paciente con LES diagnosticado en un hospital francés con COVID-19 hasta noviembre de 2020 fue emparejado al azar con cinco pacientes sin LES con COVID-19. Se realizó un procedimiento de emparejamiento exacto tomando como variables coincidentes la edad ± 2 años, el sexo y las comorbilidades. COVID-19-AOF se definió como la combinación de al menos un código de diagnóstico de COVID-19 con un código que se refiere a un diagnóstico de insuficiencia orgánica. **Resultados:** De marzo a noviembre de 2020, 127 380 pacientes hospitalizados en Francia con COVID-19, de las cuales 196 correspondieron a pacientes diagnosticados con LES. Sobre la base de la presencia de comorbilidades, comparamos a 908 pacientes sin LES con COVID-19 con 190 pacientes con LES con COVID-19. En el día 30, se produjeron 43 muertes hospitalarias (22,6%) en pacientes con LES con COVID-19 frente a 198 (21,8%) en pacientes no LES emparejados con COVID-19: HR 0,98 (0,71–1,34). Setenta y cinco pacientes en el grupo de LES COVID-19 y 299 en el grupo de control emparejado fueron seguidos desde el día 30 hasta el día 90. Durante este período, se produjeron 19 muertes hospitalarias en el grupo de LES (25,3%) frente a 46 (15,4%) en el grupo de control emparejado; las comorbilidades asociadas a la muerte por COVID-19 entre los



pacientes con LES fue de 1,83 (1,05-3,20). **Conclusión:** Se concluyo que el COVID-19 se asocia a mal pronóstico de aparición tardía entre los pacientes con LES.

Martínez Amaya, J. *“Manifestaciones pulmonares y sus factores asociados, en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el Hospital Doctor Roberto Calderón Gutiérrez”* (Nicaragua, 2017) (13) El estudio es observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal, la finalidad es estudiar las manifestaciones pulmonares y sus factores que se les asocia, Se revisaron un total de 201 historias clínicas desde julio de 2014 hasta junio de 2016 en pacientes con lupus eritematoso sistémico en el hospital Escuela Doctor Roberto Calderón Gutiérrez. Los estudios revelan que los problemas pulmonares en pacientes con LES son muy activos sin mencionar antes que el primero son los compromisos renales y cardiacos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con lupus son disnea y fiebre, seguidas de dolor pleurítico y derrame pleural. Las principales complicaciones pulmonares encontradas fueron pleuresía, derrame pleural, hemorragia pulmonar, tromboembolismo pulmonar, atelectasia pulmonar e hipertensión pulmonar. Las complicaciones pulmonares coadyuvantes encontradas han sido la neumonía adquirida en la comunidad y tuberculosis.

Cervera R, Doria A, et al. La cohorte LUCIE *“Patrones de expresión de lupus eritematoso sistémico en Europa”* (Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido; 2014) (6) fue un estudio observacional de dos años, retrospectivo, multicéntrico. Cuyo objetivo fue que se analizaron las manifestaciones clínicas de los pacientes (actividad de la enfermedad, la afectación de los órganos, los daños en los órganos y las erupciones) de 412 pacientes consecutivos elegibles (90,5% de las mujeres), con enfermedad activa, estratificada por la gravedad de la enfermedad (media severa y media no severa). Las puntuaciones medias (SD) SELENA-SLEDAI y SLICC / ACR fueron: 8.1 (6.7) y 0.82 (1.36), respectivamente. Un numero mayor al 50% de los pacientes experimentaron



erupciones (54,9%). En los varones, en comparación con las mujeres, el sistema renal era más frecuentemente afectado (53,8% frente a 30,0%, $p = 0,002$), la media de SLICC / ACR fue mayor (1,15 vs 0,79, $p = 0,039$) y el sistema pulmonar fue más afectado (12,8% vs 3,8%, $p = 0,010$). Los jóvenes tenían más daño renal y un mayor número de erupciones severas en comparación a adultos y ancianos. Por el contrario, se observó un mayor daño en los órganos en los pacientes diagnosticados a una edad avanzada en comparación con los otros. La puntuación media de SLICC / ACR fue mayor (1,31 vs jóvenes: 0,88 y adultos: 0,78, $p < 0,001$) en los pacientes diagnosticados en los grupos de mayor edad. Los sistemas pulmonares (13,3% vs menor: 0% vs adulto: 3,7%, $p = 0,030$) y cardiovascular (17,8% vs menor: 0% vs adulto: 2,9%, $p < 0,001$) fueron los más frecuentemente dañados en estos pacientes. Los afrodescendientes negros mostraron mayor actividad de la enfermedad en comparación con los pacientes caucásicos. Las lesiones fueron más frecuentes (77.1% vs 48.6%, $p = 0.001$) y experimentaron un mayor número de erupciones anuales (1.57 vs 0.89 bengalíes / año, $p < 0.0001$), principalmente erupciones más severas. También eran más probables experimentar daño del sistema renal. El estudio mostró claramente dos subgrupos de pacientes. La enfermedad fue la más activa en los descendientes de africanos negros, y este fenómeno nunca se ha descrito antes en Europa continental. La conclusión obtenida fue que la enfermedad también es más activa en los pacientes diagnosticados en una edad más joven que los diagnósticos en edad adulta. Se observó mayor daño a la enfermedad en varones y en pacientes diagnosticados a una edad avanzada.

Rúa-Figueroa I, Richi P, et al. La cohorte RELESSER “*Systemic Diseases Study Group of the Spanish Society of Rheumatology*” (España, 2015) (7) es un registro hospitalario multicéntrico, con una recopilación de datos de una gran muestra representativa de pacientes adultos con SLE (criterios ACR de 1997) observados en los departamentos de



reumatología española. El registro incluye datos demográficos, descripciones completas de las manifestaciones clínicas, así como información sobre la actividad y gravedad de la enfermedad, daño acumulativo, comorbilidades, tratamientos y mortalidad, utilizando variables con definiciones altamente estandarizadas. Se incluyeron 4.024 pacientes con LES (91% con ≥ 4 criterios ACR). El 90% eran mujeres con una edad media al diagnóstico de 35,4 años y una mediana de la enfermedad de 11,0 años. Como era de esperar, la mayoría de las manifestaciones del LES fueron más frecuentes en los pacientes con LES que en los IISL y cada uno de los criterios ACR también se asoció con la condición de LES; esto fue particularmente cierto en la erupción malar, las úlceras orales y el trastorno renal. El análisis, ajustado por sexo, edad al momento del diagnóstico y duración de la enfermedad, reveló que la mayor actividad de la enfermedad, el daño y el índice de gravedad del LES se asocian con LES [OR: 1,14; IC del 95%: 1,08 - 1,20 ($P < 0,001$); 1,29; IC del 95%: 1,15 - 1,44 ($P < 0,001$); y 2,10; IC del 95%: 1,83 - 2,42 ($P < 0,001$), respectivamente]. Estos resultados apoyan la hipótesis de que iSLE se comporta como una enfermedad relativa estable y leve. Los pacientes con LES en el registro de RELESSER no parecen diferir sustancialmente de otras poblaciones caucásicas y aunque la actividad [mediana de SLICC / ACR / DI: 1 (IQ: 0- 2)] y la gravedad [índice mediano de KATZ: 2 (IQ: 1-3)] fueron bajas, 1 de cada 4 muertes se debió a la actividad del LES.

Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, y colaboradores *“Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort”* (Cuba, 2015) (14) en su estudio titulado, con pacientes recientemente diagnosticados (<15 meses) con LES) se realizó un análisis longitudinal de los factores asociados a síndrome metabólico en 2 años siguiente, donde se estudió a 1150 pacientes con una edad media de 34,9 (13,6) años y duración de la enfermedad en la inscripción de



24,2 (18,0) semanas encontrándose una prevalencia de síndrome metabólico de 38.2% al inicio, 34.8% en el año y 35.4% al segundo año. Donde la mayor actividad de la enfermedad, el aumento de la edad y la raza / etnia hispana o negra africana se asociaron de forma independiente con síndrome metabólico durante los primeros 2 años de seguimiento en la cohorte. Siendo el síndrome metabólico un fenotipo persistente en una proporción significativa de pacientes con LES. El lupus renal, la enfermedad inflamatoria activa y el daño son factores relacionados con él LES que impulsan el desarrollo de dicho síndrome, mientras que los agentes antimaláricos parecen ser protectores desde el comienzo del curso de la enfermedad.

ANTECEDENTES NACIONALES

Bernuy P., Rivera N., Salazar L. *“Índice de masa corporal asociado al daño en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Nivel IV Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 2012- 2015”* (Perú, 2017) (17) Se hizo un estudio transversal analítico donde se buscó la asociación de índice de masa corporal y el daño en personas con este padecimiento (LES) en 309 pacientes. De acuerdo a las características sociodemográficas, 287 (92.88%) eran mujeres y la edad promedio del total ha sido $42 \pm 12,98$ años. La cantidad de pacientes con $IMC \geq 25$ Kg/m² fue de 194 (62,78%). La prevalencia de daño fue 149 (48,22%) pacientes. En conclusión, las variables asociadas al daño fueron: mayor edad, nivel de instrucción, tiempo prolongado de enfermedad, niveles elevados de triglicéridos, colesterol, niveles elevados de creatinina, mayor prolongación de uso de prednisona, diagnóstico de hipertensión arterial, uso de inmunosupresores y finalizando con la relación tronco/muslo. En cambio, en el análisis multivariado las variables cambian en este caso serian; mayor edad (RP: 1,02; IC95% 1,01-1,03), uso actual de inmunosupresores (RP: 1,49; IC95% 1,02-2,19) y mayor relación grasa tronco/muslos



(RP: 1,24; IC95%: 1,11-1,39). No hubo asociación entre IMC (sobrepeso/obesidad) y mayor lesión tisular.

Choque Chávez, *et al* “**Factores de riesgo asociados a la sobrevida renal en pacientes con nefritis lúpica clase III y IV en lima**” (Perú, 2017) (12) en su estudio tipo cohorte retrospectivo entre enero del 2000 y julio del 2014. Determinó la sobrevida de renal, Se encontraron factores de riesgo para desarrollar CKD-5D en los pacientes analizados. Se incluyeron 140 pacientes. Tras 5 años de seguimiento, la supervivencia renal en la población de estudio fue del 72,51%. No hubo cambios entre los tipos de nefropatía lúpica. El análisis multivariado reveló un incremento en el índice de actividad (HR 1,10; IC 95%: 1,01-1,19; p=0,027) y aumento de la creatinina al diagnóstico (HR 1,23; IC 95%: 1,07-1, 1; p=0,004). Predictor de desarrollo de CKD-5D. En algunas poblaciones, principalmente mestizas, la supervivencia renal fue menor que en las poblaciones caucásicas y no se relacionó con el tipo de nefropatía lúpica. Además, aumento del índice de actividad y disfunción renal cuando se dio el diagnóstico representan factores de riesgo independientes para el desarrollo y evolución de ERC-5D.

Caspito Guevara “**Comorbilidades en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico**” (Trujillo, 2015) (10) Su estudio descriptivo incluyó a 70 pacientes diagnosticados de LES y determinó parámetros sociodemográficos y la frecuencia de comorbilidades del LES. y encontró que 72,9% presentaron comorbilidades, así mismo El 45,7% tiene comorbilidades múltiples. Las comorbilidades más importantes fueron las infecciones, seguidas de la lesión por corticoides con un 24,3% y la HTA con un 17,1%. Las infecciones más comunes fueron genitourinarias. Predominó el sexo femenino tanto en el diagnóstico de LES como en las comorbilidades. Los pacientes con edades 18-34 años presentaron mayor comorbilidad.



Zúñiga Á. *“Perfil clínico y del laboratorio en el momento del diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. Hospital Lorena - Cusco - 2014-2016”* (cusco, 2017) (15) con su estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de una población de 48 pacientes en su totalidad, de sexo femenino (87.50%), La edad media al diagnóstico fue de 31 y 23 años, y las manifestaciones clínicas más comunes fueron ANA (95,8 %), linfopenia y/o leucopenia (91,7 %), proteinuria y/o hemorragia cilíndrica (87,5 %). Las manifestaciones clínicas más comunes fueron artritis, sinovitis y/o artralgia (97,9%), exantema por fotosensibilidad lúpica (75%) y úlceras orales o nasales (70,8%). Concluimos que los síntomas más comunes fueron artritis, sinovitis y/o artralgia, y los criterios de laboratorio más comunes fueron la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA).



BASES TEÓRICAS

1. Lupus Eritematoso Sistémico

Según Enríquez Mejía (18) “El LES es una enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se dañan por la unión de múltiples autoanticuerpos y complejos inmunitarios. La prevalencia de lupus eritematoso sistémico (LES) es de 20 a 150 casos por 100,000; las tasas en las mujeres varían de 164 (caucásico) a 406 (afroamericano) por 100,000. La incidencia estimada varía de 1 a 25 por 100 000 en América del Norte, América del Sur, Europa y Asia. Tanto la geografía como el origen étnico influyen en la prevalencia del LES y en la frecuencia y gravedad de las manifestaciones clínicas y de laboratorio. Se cree que la mayor incidencia de LES en las mujeres se debe en parte a los efectos hormonales del estrógeno.”

Patogenia y etiología

La etiología del LES sigue sin estar clara y es evidentemente multifactorial. Muchas observaciones apuntan al papel de los factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales. Excepto por las mutaciones raras de TREX1 o la deficiencia temprana del componente del complemento, no existe un único polimorfismo genético con mayor riesgo de LES. Se requiere una combinación de genes de susceptibilidad, o la presencia de genes de susceptibilidad y la ausencia de genes protectores, para una susceptibilidad genética suficiente para ocasionar el desarrollo de la enfermedad, y las alteraciones ambientales o epigenéticas pueden jugar un papel. Además, algunos de los polimorfismos de un solo nucleótido en los genes de riesgo de LES predisponen a subconjuntos clínicos particulares de LES (19)



2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADO A LES

Los factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes LES son muy diversos en nuestro estudio los agruparemos en factores sociodemográficos (sexo, edad más avanzada), clínicos (los más importantes el daño renal y trombocitopenia) y ambientales.

2.1. Factores Sociodemográficos

Sexo

Los pacientes de sexo masculino que presenten esta condición desarrollaran un daño irreversible y más presto, estudios como el realizado en China afirma dicha aseveración. Donde la variable sexo masculino se considera un factor de riesgo para la mortalidad con una significancia $p=0.006$ (20).

Edad

Los pacientes que presentan LES en su mayoría, el 65% inician la enfermedad a partir de los 16 años hasta los 55 años, siendo el 20% las formas de la enfermedad que se manifiestan antes de los 16 años, y en su presentación tardía un 15% manifiesta la enfermedad luego de los 55 años. En el estudio de Balllou y Khan (21) en relación a la raza blanca se presenta cambios en la incidencia teniendo mayor frecuencia el inicio de la enfermedad entre los 37 a 50 años y en los pacientes de raza negra un inicio entre los 15 y 44 años. Siendo la población peruana una población mestiza, dichos parámetros de edad no son totalmente aplicables, pero dan una referencia de lo que se puede esperar en diferentes poblaciones.



2.2. Factores ambientales

Nivel de instrucción

Como en toda sociedad actual, el nivel de educación repercute mucho en diferentes procesos de nuestras vidas, influenciando en el poder socioeconómico de las personas que logran tener un nivel de educación superior, la investigación de Mazur-Nicorici (22) indican que los pacientes que mejor llevan su tratamiento como el clínico prescribe son las personas con una educación elevada, asociando de esta manera el nivel de educación con la progresión de la enfermedad.

2.3. Factores Clínicos

En cuanto a los factores clínicos, los más importantes, o mayormente esclarecidos, mencionan en la tabla 1.

Tabla 1 . Factores clínicos de lupus.

Factores clínicos de lupus
Glomerulonefritis
Azoemia
Lupus Neuropsiquiátrico
Afectación pulmonar
Miocarditis
Trombopenia
Anemia hemolítica
Síndrome antifosfolipídico
Anticuerpos antifosfolipídicos
Hipocomplementemia
Actividad
Daño acumulado
Gravedad
Comorbilidad
Infecciones
Intensidad del tratamiento
Dosis acumulada de corticoides
Tratamiento prolongado con corticoides
Dosis promedio de corticoides

FUENTE: Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico.



2.3.1. Manifestaciones hematológicas y de órganos linfoides: anemia y trombocitopenia

Los pacientes con LES tienen una serie compleja de anomalías que afectan a su sistema inmunitario. La presencia de etiologías como leucopenia, linfopenia, anemia o trombocitopenia puede ser sugestiva de LES. La leucopenia, especialmente la linfopenia, es común en el LES y esto, junto con la hipocomplementemia, puede predisponer a los pacientes con LES a infecciones frecuentes. En ocasiones, la anemia se pasa por alto en las mujeres jóvenes que menstrúan. Puede ocurrir anemia hemolítica. La trombocitopenia puede ser leve o formar parte de un síndrome similar a la púrpura trombocitopénica trombótica o del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. (23).

2.3.2. Manifestaciones renales:

Se evidencia claramente que la afectación renal es el 50% de los pacientes con LES y es un importante factor de morbimortalidad. Aunque en casi todos los casos se encuentran depósitos de inmunoglobulina en los glomérulos, sólo la mitad presenta nefritis clínica. El análisis de orina de pacientes asintomáticos a menudo muestra hematuria y proteinuria. La insuficiencia renal y la sepsis son dos causas principales de muerte en pacientes con LES. Los riñones son el órgano más comúnmente afectado en el LES. Solo alrededor del 50% de los pacientes con LES desarrollan enfermedad renal clínicamente aparente, pero los estudios de biopsia muestran consistentemente algún grado de daño renal en casi todos los pacientes. La enfermedad glomerular generalmente se desarrolla dentro de los primeros años después del inicio del LES y suele ser asintomática. La insuficiencia renal aguda o crónica ocasiona síntomas relacionados con la uremia y la sobrecarga de líquidos. La



enfermedad renal aguda puede manifestarse como presión arterial alta y hematuria. El síndrome nefrótico puede causar edema, aumento de peso o hiperlipidemia. La nefritis lúpica es una manifestación común y potencialmente devastadora del LES. En general, la nefritis lúpica ocurre en más de la mitad de los pacientes con LES. La nefritis lúpica es causada principalmente por el depósito de complejos inmunes. La clasificación de la nefritis lúpica se basa en la biopsia renal. Si es posible, se debe obtener una biopsia en cualquier paciente en quien se sospeche afectación renal. No es necesario realizar biopsia renal de forma rutinaria en pacientes con valores normales de creatinina y análisis de orina normales(11).

En la tabla 2 se evidencia la Clasificación histopatológica de la nefritis lúpica según

Tabla 2. Clasificación de la nefritis lúpica.

Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima	Glomérulos normales, depósitos inmunitarios mesangiales.
Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial	Hipercelularidad y expansión de la matriz mesangial, depósitos subepiteliales o subendoteliales
Clase III. Nefritis lúpica focal	Afectación de los glomérulos en < 50% de glomérulos. Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar segmentaria con depósitos subendoteliales.
Clase IV. Nefritis lúpica difusa	Patrón mas común y forma mas grave. Afectación de los glomerulso en > 50% de los glomérulos con lesiones de tipo endocapilar con o sin glomerulonefritis extracapilar, existen anomalías



	mesangiales. Depósitos subendoteliales en fase activa y depósitos difusos en asa de alambre.
Clase V. Nefritis lúpica membranosa	Presente en 10 -20% de los pacientes. Presentan engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular y depósitos inmunitarios subepiteliales global o segmentaria, además de afección mesangial.
Clase VI. Nefritis lúpica esclerosada	Esclerosis global en >90% de los glomérulos. No hay actividad.

Los estudios de supervivencia de aquellos pacientes que padecen complicaciones renales indican que a los 10 años es un 70%, 5 años es un 80%. Si se busca un riesgo relativo de aquellos pacientes que padecen afección renal seria el doble hasta el triple de aquellos que no la padecen. También es importante resaltar que a través de los años la mortalidad de los pacientes con complicaciones renales se ha mantenido, la explicación que se puede dar, son los tratamientos que en estas últimas décadas se mejoraron las formas de tratamiento donde incluyeron a la diálisis y el trasplante renal en los diferentes hospitales.

El valor pronóstico de la biopsia renal diagnóstica para predecir la salud renal a largo plazo en la nefropatía lúpica ha sido desalentador (25). Los índices de actividad y cronicidad de los Institutos Nacionales de Salud (26) se midieron en biopsias repetidas 12 a 18 meses después de comenzar el tratamiento, mientras los pacientes estaban en inmunosupresión de mantenimiento (27).



2.3.3. Lupus neuropsiquiátrico o neuro lupus

El LES afecta a todo el sistema nervioso el cual se considera una causa importante de morbimortalidad. Las manifestaciones neurológicas del lupus se reportan en 25 a 75 % de los pacientes y pueden involucrar todas las partes del sistema nervioso

La afectación neuropsiquiátrica del LES consiste las múltiples manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. El LES puede ser generalizado o parcial y puede precipitar un estado epiléptico. La meningitis aséptica, la mielopatía, la neuropatía óptica u otros trastornos desmielinizantes también pueden requerir una evaluación urgente. La mielitis transversa con paraparesia espástica es una complicación rara pero grave del LES.

El accidente cerebrovascular y el ataque isquémico transitorio pueden estar relacionados con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos o vasculitis. Las migrañas también pueden estar relacionadas con el síndrome antifosfolípido, aunque esto es menos claro. Los principales factores de riesgo en relación con el lupus neuropsiquiátrico son: Grado de actividad de la enfermedad, manifestaciones neuropsiquiátricas previas y anticuerpos antifosfolípido (28).

2.3.4. Manifestaciones cardiacas

La lesión vascular autoinmune en el LES puede predisponer a la placa aterosclerótica. Se ha observado una mayor incidencia de factores de riesgo de aterosclerosis. La insuficiencia cardíaca o el dolor torácico deben examinarse cuidadosamente en pacientes con LES. La pericarditis es el síntoma más presente en la enfermedad cardíaca y se manifiesta como dolor torácico posicional que disminuye a la inclinación del paciente. En el LES puede ocurrir miocarditis con las manifestaciones de insuficiencia cardíaca. Rara vez se informa vasculitis coronaria que se manifiesta como angina o infarto. La endocarditis de Libman-Sacks no es infecciosa, pero puede simular una endocarditis



infecciosa. más amenudo, el ACV isquémica acelerada se asocia con LES y puede presentarse de manera indolente como equivalentes de angina atípica (29).

2.3.5. Manifestaciones cutáneas

Es importante resaltar que puede existir LES cutáneo sin la necesidad de padecer LES, La probabilidad de padecer LES cutáneo en pacientes con LES es del 80% y las manifestaciones que presentaran será muy diversos y se clasificaran en dos:

Lupus eritematoso cutáneo. Lesiones específicas

Lupus eritematoso cutáneo agudo. – Es una erupción localizada y la forma más común de manifestación es el rash malar y se presenta en el 50% de los pacientes que padecen LES, el desencadenante principal del lupus eritematoso cutáneo agudo es la exposición al sol. Puede resolverse sin secuelas, aunque en ocasiones se producen telangiectasias permanentes. También se describe un rash generalizado.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo. – A diferencia del anterior esta puede desencadenar por los fármacos y esta afecta a diferencia del otro parte de las extremidades superiores, cuello, y parte superior del torso, se presenta en casi la mitad de los pacientes con LES y tiene dos formas: La anular y papuloescamosa, en los datos laboratoriales existirá relación entre los anticuerpos anti-Ro y antiLa.

Lupus eritematoso cutáneo crónico. – Este tipo de lupus cutáneo tiene tres subtipos de las cuales el más importante es las discoide ,el 85% de los pacientes manifestaran este tipo de lupus cutáneo, se caracterizará por las placas discretas, eritematosas e induras y cubiertas con una escama adherente, existen dos más : la profunda y la periótica (lupus perniotico)



Lupus eritematoso cutáneo intermitente. – A diferencia de los demás lupus cutáneos esta será la menos agresiva, se manifiesta en superficies expuestas del paciente. Se caracteriza con papulas y placas de aspecto urticariforme

Estas manifestaciones cutáneas estarán ligadas al grado de la actividad de la LES y del estado inmunológico del paciente y sin olvidar el tratamiento.

2.3.6. Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es la manifestación ocular más común en pacientes con LES y se caracteriza por sequedad de ojos y boca por enfermedad inmunomediada, con infiltración linfocitaria de las glándulas lagrimales y salivales y presencia de autoanticuerpos. Puede ocurrir solo (síndrome de Sjögren primario) o en conjunto con otras patologías autoinmunes como LES, AR y trastornos de la tiroides (síndrome de Sjögren secundario), lo que lo convierte en el más común de estos dos trastornos.

2.3.7. Manifestaciones musculoesqueléticas

La afectación del sistema musculoesquelético es extremadamente común en pacientes con LES. Los pacientes con mayor frecuencia buscan atención médica por dolor en las articulaciones, y las articulaciones pequeñas de la mano y la muñeca suelen verse afectadas, aunque cualquier articulación está en riesgo. El dolor articular es una de las razones más comunes de la presentación clínica inicial en pacientes con LES. Las manifestaciones principales son artralgia, artritis, osteonecrosis (necrosis avascular del hueso) y miopatía. Se han observado artritis y artralgias en hasta el 95 % de los pacientes con LES. Estos síntomas pueden confundirse con otro tipo de artritis inflamatoria y pueden preceder al diagnóstico de LES por meses o años. La artralgia, la mialgia y la artritis franca pueden afectar las articulaciones pequeñas de las manos, las muñecas y las



rodillas. A diferencia de la artritis reumatoide, la artritis por LES o la artralgia pueden ser asimétricas, con un dolor desproporcionado con respecto a la hinchazón. La artritis y las artralgias del LES tienden a ser migratorias, la rigidez matinal suele medirse en minutos. La artritis del LES generalmente se considera no deformante. La presencia de anticuerpos contra el péptido que contiene citrulina (anti-CCP) se encontró en el 8 % de los pacientes con LES. La osteoporosis, a menudo debida a la terapia con glucocorticoides, puede aumentar el riesgo de fracturas. Algunos pacientes con LES tienen miositis que puede comprobarse mediante biopsia (30).

2.3.8. Manifestaciones vasculares.

La prevalencia de vasculitis en muchas estimaciones de pacientes con LES en grandes cohortes oscilan entre el 11 y el 36 % (31). Hay escasez de información sobre sus manifestaciones vasculares. Con el aumento de la longevidad de los pacientes con lupus, la enfermedad vascular periférica es una de las principales causas de morbilidad. El fenómeno de Raynaud ocurre en un tercio de los pacientes al inicio del LES. Los pacientes con LES rara vez desarrollan dedos isquémicos o úlceras digitales. El fenómeno de Raynaud puede afectar los dedos de las manos y los pies, las orejas, la nariz e incluso la lengua. Livedo reticularis también se observa comúnmente en LES y se debe a espasmo de las arteriolas ascendentes. Los pacientes con LES también pueden desarrollar enfermedad vascular inflamatoria en forma de vasculitis. La vasculitis en el LES se debe a una interacción compleja entre las células inmunitarias, las células endoteliales, el depósito de autoanticuerpos y los complejos inmunitarios. También ha habido reportes de LES y arteritis de Takayasu (32).



2.3.9. Manifestaciones pulmonares y pleurales

El pulmón llega a afectarse en un 60% de pacientes. Puede ser la primera manifestación en el 5%. Las manifestaciones pulmonares del LES pueden manifestarse de forma aguda o indolente, representando muchas complicaciones. La serositis puede afectar tanto al sistema cardíaco como al pulmonar, y la serositis cardíaca y pulmonar a menudo coexisten. La pleuresía con dolor torácico pleurítico con o sin derrame pleural es la característica más común de la afectación pulmonar aguda en el LES. La dificultad para respirar o disnea puede deberse a muchas causas. La serositis debida a derrames pericárdicos o pulmonares, embolia pulmonar, neumonitis lúpica, enfermedad pulmonar intersticial lúpica crónica puede estar relacionada con la enfermedad lúpica. También se observa afectación vascular pulmonar en el LES. Esto incluye hemorragia alveolar difusa, enfermedad tromboembólica e hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar sin enfermedad pulmonar parenquimatosa subyacente rara vez ocurre con disnea sintomática o insuficiencia cardíaca derecha. La enfermedad tromboembólica asociada con anticuerpos antifosfolípidos puede conducir a una embolia pulmonar aguda con hipertensión pulmonar aguda (13).

2.3.10. Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por tromboembolismo arterial, venoso o de vasos pequeños y/o morbilidad del embarazo en presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) persistentes. aPL representa una agrupación de múltiples autoanticuerpos contra la proteína.

La mitad de los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) tienen una enfermedad subyacente, mientras que la otra mitad tiene una enfermedad autoinmune sistémica



concurrente. El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad más común asociada con SAF, ocurriendo en aproximadamente 35 % de casos (33).

Los pacientes con SAF asociado con LES pueden manifestar artritis, livedo reticularis, enfermedad de las válvulas cardíacas, trombocitopenia y leucopenia que los pacientes con SAF primario (34).

2.3.11. Parámetros de laboratorio

La asociación de los diferentes autoanticuerpos propios del LES a supervivencia llega a ser controversial. Pues estudios indican que se encuentran asociación con presencia de anti-DNA, hipocomplementemia, ANCA y anticuerpos anti-Sm con una menor supervivencia del paciente. Sin embargo, otros estudios indican ninguna asociación con la supervivencia. Lo más probable si existiese esta relación, pues concordaría con que mayormente se encuentran en enfermedad activa y además que la presencia de estos anticuerpos menciona o indican la presencia de afectación renal lúpica, siendo la afectación renal una de las primeras causas de mortalidad.

Se ha demostrado que los autoanticuerpos tienden a ocurrir en grupos y están asociados con subconjuntos clínicos en LES. Las más destacables de estas asociaciones son anti-DNA con enfermedad renal, anti-Ro y anti-La con síntomas secos, anti-RNP con fenómeno de Raynaud y anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina con eventos tromboembólico.

2.3.12. Actividad global de enfermedad

La actividad del LES se mide mediante el score SLEDAI. Para América latina se recomienda el uso del score SELENA-SLEDAI una de las modificaciones usadas actualmente. Se define como presencia de actividad de la enfermedad si la puntuación es mayor o igual a 7 según la historia clínica del paciente.



Se ha demostrado ampliamente y se hace acreedor al conocimiento sólido que el grado de actividad de la enfermedad está fuertemente asociado y puede predecir la mortalidad a largo y corto plazo. Incluso se demostró en un estudio que este factor es mucho más poderoso que los demás para predecir la mortalidad y por ende predecir la supervivencia del paciente.

2.3.13. Manifestaciones digestivas: Gastrointestinales, hepáticas y pancreáticas

La ulceración en la boca es una característica común del LES. La ulceración oral es en realidad uno de los once criterios utilizados por el Colegio Americano de Reumatología para clasificar el LES. Los síntomas gastrointestinales secundarios al LES primario y los efectos adversos de la medicación son comunes entre las personas con LES. El dolor abdominal en el LES es significativo porque puede estar directamente relacionado con el lupus activo, que incluye peritonitis, pancreatitis, vasculitis mesentérica e infarto intestinal. Las náuseas y la dispepsia son manifestaciones comunes del LES activo y, a veces, son difíciles de correlacionar con evidencia objetiva de compromiso gastrointestinal. También puede ocurrir ictericia debido a hepatitis autoinmune. Los síntomas gastrointestinales son comunes en pacientes con LES y pueden deberse a trastornos gastrointestinales primarios, complicaciones de la terapia o al propio LES. Sin embargo, las anomalías de la función hepática no se incluyen en los criterios diagnósticos del LES y, por lo general, el hígado no se considera un órgano diana importante para el daño en pacientes con LES. La hepatitis por lupus (hepatitis lúpica), aunque es poco común, se manifiesta como una elevación leve de las enzimas hepáticas (aspartato transaminasa [AST], alanina transaminasa [ALT], lactato deshidrogenasa [LDH], fosfatasa alcalina), generalmente en un contexto de lupus activo (35).



2.3.14. Infección

Se desarrollan complicaciones infecciosas graves, especialmente de la piel, los sistemas respiratorio y urinario, en hasta el 50 % de los pacientes con LES. Una gran cohorte de una base de datos de Medicaid de 33 565 pacientes con LES, 7113 de los cuales tenían nefritis lúpica, encontró que la tasa de incidencia (por 100 años-persona) de infecciones graves que requirieron hospitalización fue de 10,8 en la cohorte de LES y de 23,9 en la subcohorte de nefritis lúpica (36). La gran mayoría de las infecciones 80% se deben a bacterias patógenas. Las infecciones oportunistas, incluidas las debidas a hongos, pueden estar relacionadas con el uso de la terapia inmunosupresora y son una causa común de muerte. En consecuencia, la atribución de fiebre al LES en un paciente inmunocomprometido debe hacerse solo después de que se hayan realizado esfuerzos razonables para excluir la infección.

Los factores de riesgo de infección incluyen actividad lúpica, daño de la enfermedad a largo plazo, neutropenia, linfopenia, hipocomplementemia, afectación renal, manifestaciones neuropsiquiátricas y el uso de glucocorticoides sobre todo otros fármacos inmunosupresores. En un estudio de cohorte a nivel nacional, el riesgo de infección aumentó en los afroamericanos y en el sexo masculino; Se ha encontrado que los antipalúdicos son protectores (36) Las infecciones virales son comunes, incluido el parvovirus B19 (que puede causar un síndrome similar al lupus), el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus de la varicela-zoster y el virus del papiloma humano. Se ha observado que las infecciones micobacterianas, incluidas las no tuberculosas, son más frecuentes en pacientes con LES.

Según varios estudios se identifica la infección como una causa importante de mortalidad en los pacientes con LES, lo cual se debería a que mayormente estaría asociada a la terapia



inmunosupresora, como vemos tendría sentido que al bajar la inmunidad el cuerpo humano tendrá mayor predisposición para padecer de alguna infección. También indican que la infección debida a terapia inmunosupresora como causa de muerte en los primeros años de enfermedad(4,20,37).

Se podría concluir que las infecciones se comportan y son factores que indican gravedad o daño de la enfermedad.

2.3.15. Tratamientos del lupus y mortalidad

Diferentes definiciones de intensidad de tratamiento pueden predecir la mortalidad en diferentes cohortes. Tanto las dosis medias como las acumuladas o la duración prolongada del tratamiento con esteroides se asocian con la mortalidad por LES. Es difícil aislar la mortalidad directamente atribuible al uso de glucocorticoides. Esto se debe a que el tratamiento y la gravedad de la enfermedad son muy similares, lo que limita su utilidad como predictor de mortalidad. Los datos a largo plazo de un estudio del tratamiento con ciclofosfamida en la glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa con y sin plasmaféresis demuestran una ventaja de supervivencia de la ciclofosfamida.

Dado que los fármacos antipalúdicos reducen el riesgo de brotes, como sugieren varios estudios, y tienen un reconocido papel protector frente a la progresión del daño acumulado, evidenciándose estos datos en varios estudios incluyéndose la cohorte LUMINA. (36)

2.3.16. LES tardío

Entendiendo que el LES en etapa tardía comienza después de los 50 años, esto representa el 10-20% de los pacientes. Estos pacientes tienen una clínica muy diferente, con un inicio más insidioso, afectación visceral menos frecuente, menor actividad y mayor daño acumulativo que aquellos que comenzaron a una edad más normal. Por lo tanto, no es de



extrañar que las tasas de mortalidad sean diferentes. La mayoría de los estudios con análisis multivariante concluyeron que los pacientes con LES en etapa tardía tienen más probabilidades de morir. Pero, ¿es esta diferencia mayor de lo esperado solo en función de la edad? Pareciera ser que no, en la cohorte de LES más grande de la historia, con una SMR de 1 en los mayores de 60 años. Sin embargo, en la cohorte de un solo centro de Erlangen, la edad inicial >50 años representó un RR ajustado por RME de 19,9 muertes. Este alto RR probablemente se explica por el hecho de que este estudio consideró el riesgo de muerte por todas las causas, no solo las directamente atribuibles al LES. Ward encontró una tendencia hacia una mayor mortalidad en pacientes mayores en la primera cohorte. Este es un resultado directo del LES. Estos datos sugieren que la actividad del lupus puede tener un mayor impacto en los pacientes mayores.

DIAGNÓSTICO DEL LES: CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La heterogeneidad en las características clínicas en la presentación inicial y a lo largo de la enfermedad dificulta el diagnóstico. El diagnóstico es basado según los hallazgos clínicos según anamnesis y examen físico además del uso de exámenes que en su mayoría son la presencia de anticuerpos específicos.

Se conocen los criterios de clasificación de la European League Against Rheumatism (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR) 2019 y Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 que se utilizan a menudo en el diagnóstico: para la clasificación EULAR/ACR 2019, el diagnóstico confirmado requiere la presencia de un criterio de entrada (antecedentes de ANA en títulos $\geq 1:80$ en células epiteliales humanas tipo 2 o prueba positiva equivalente), ≥ 1 criterio clínico y puntuación total ≥ 10 puntos, y finalmente para la clasificación SLICC 2012, el diagnóstico



confirmado requiere ≥ 4 de 17 criterios (incluidos ≥ 1 criterio clínico y 1 inmunológico)
o nefritis lúpica comprobada por biopsia en presencia de ANA o anticuerpos anti-ADN
de doble cadena

Tabla 3. Criterios de Clasificación de LES del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012*.

Criterios clínicos	Definición
Lupus cutáneo agudo	Lupus bulloso, rash malar Variante de necrólisis epidérmica tóxica del LES. Rash fotosensible o lupus cutáneo subagudo
Lupus cutáneo crónico	Rash discoide clásico Lupus hipertrófico (verrucoso) Paniculitis lúpica (<i>profundus</i>) Lupus mucoso Lupus <i>tumidus</i> <i>Overlap</i> lupus discoide/liquen plano
Úlceras orales	Bucal, lengua o úlceras nasales
Alopecia no cicatricial	
Sinovitis	afectación de >2 articulaciones. Tumefacción, derrame o dolor Rigidez matutina por 30 minutos
Serositis	Pleuritis (derrame pleural, roce pleural) Pericarditis (dolor pericárdico, derrame pericárdico, roce pericárdico, alteraciones ECG sugestivas de pericarditis)
Renal	Proteinuria de 500 mg en 24 h o cilindros de hematíes
Neurológico	Psicosis Mono neuritis múltiple (ausencia de otra causa, como vasculitis) Mielitis Neuropatía periférica o craneal (ausencia de otra causa como vasculitis, infección o diabetes) Estado confusional
Anemia hemolítica	



Leucopenia	< 4000/mm ³ en al menos una ocasión
Linfopenia	< 1000/mm ³ en al menos una ocasión
Trombocitopenia	< 100000/mm ³ en al menos una ocasión
Criterios inmunológicos	
ANA	
Anti-dsDNA	
Anti-Sm	
Anticuerpos anti-fosfolípido (cualquiera de los siguientes)	
Complemento bajo	
Test Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica

3. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

El lupus eritematoso sistémico (LES) puede tener una variabilidad entre el grado de clínica que presenta el paciente, que puede ir desde la mas benigna hasta una enfermedad rápidamente progresiva con insuficiencia orgánica fulminante y muerte.

La progresión de la enfermedad se define como el avance de la enfermedad que puede medirse mediante signos o síntomas observables y diagnosticables, el cual se considera como un periodo donde se desarrollaran y empeora la sintomatología.

En nuestro estudio usaremos el índice SELENA-SLEDAI el cual medirá la actividad en dos momentos, donde la diferencia de esta actividad nos podrá dar un conocimiento más certero sobre el avance de la enfermedad. Como hemos observado ampliamente la actividad de la enfermedad es el principal factor de riesgo y el más poderoso el cual predice mortalidad, por ende, la gravedad de la enfermedad así mismo el avance de la misma.



4. SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

4.2.DEFINICIONES DE SUPERVIVENCIA

Para realizar el análisis de supervivencia se debe realizar varios procedimientos estadísticos donde nuestra variable más importante será el tiempo transcurrido hasta el evento, que en nuestro caso será la muerte del paciente.

Por tiempo entendemos años, meses, semanas o días desde que se inicia el seguimiento de un individuo hasta que ocurra la muerte o fallecimiento del paciente.

Por evento, nos referimos a la muerte.

En el análisis de supervivencia, a menudo nos referimos a la variable de tiempo como tiempo de supervivencia porque indica cuánto tiempo "sobrevive" un individuo durante un período de observación determinado. A menudo también nos referimos a los eventos como contratiempos porque el evento de interés suele ser la muerte, la enfermedad o alguna otra experiencia personal negativa. (38).

4.3.SUPERVIVENCIA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

En este tema, podemos afirmar que en comparación de anteriores años la supervivencia ha aumentado, quizás debido a varios factores como son un mejor tratamiento o un diagnóstico oportuno de la enfermedad. A pesar de estas mejorías, la mortalidad en pacientes con LES sigue siendo dos a cinco veces mayor que en la población general. Según los datos de mortalidad de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de 2000 a 2015, el LES se ubicó entre las 20 principales causas de muerte en mujeres de 5 a 64 años(39).



Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron 91,2 y 79,6 %, respectivamente. Es más, las tasas de supervivencia a 5 años de los pacientes femeninos y masculinos fueron 92,6 y 81,6 % respectivamente, y las tasas de supervivencia a 10 años fueron 80,8 y 62,3 %, respectivamente (20,40).

Factores de pronóstico:

los factores de mal pronóstico en el LES incluyen (10,20,40,40,41)

- Enfermedad renal (especialmente glomerulonefritis proliferativa difusa)
- Hipertensión
- Sexo masculino
- Edad temprana
- Mayor edad en la presentación
- Nivel socioeconómico bajo
- Ser una persona negra
- Presencia de anticuerpos antifosfolípidos
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
- Alta actividad de la enfermedad

Las primeras causas de muerte al inicio de la enfermedad son enfermedades activas (p. ej., enfermedad del sistema nervioso central [SNC] y renal) o infección debida a inmunosupresión, mientras que las causas de muerte tardía incluyen complicaciones del LES (p. ej., enfermedad renal terminal), complicaciones del tratamiento y enfermedad cardiovascular. La frecuencia de las diferentes causas de muerte se ilustra mejor en un metanálisis de 2014 de 12 estudios que incluyeron a 27 123 pacientes con LES (4993 muertes observadas). Este análisis informó un riesgo general tres veces mayor de muerte en pacientes con LES (tasa de mortalidad estandarizada [SMR] 2,98, IC del 95 %: 2,32-



3,83) en comparación con la población general. Los riesgos de muerte por enfermedad cardiovascular, infección y enfermedad renal aumentaron significativamente. No se encontró que la mortalidad por malignidad aumentara, mientras que los pacientes con enfermedad renal tenían el mayor riesgo de mortalidad (SMR 7,90, IC del 95 %: 5,5 a 11,0) (4,16,38,40).

Varios estudios han identificado variables altamente asociadas con la supervivencia, incluidas variables demográficas, socioeconómicas, clínicas, laboratoriales. Si bien esta información es útil y suficiente, debe interpretarse de acuerdo con las diferencias entre el comportamiento de la enfermedad de los diferentes países.

4.4.RELACIÓN DEL LES Y LA INFECCIÓN POR COVID-19

El SARS-CoV-2, un virus ARN monocatenario y agente causal de COVID-19, actualmente considerado como una pandemia. El virus ingresa a las células al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que determina el tropismo viral. La serina proteasa transmembrana tipo 2 también es necesaria para completar el proceso de fusión mediante la escisión de las moléculas ACE2 y la activación de la proteína SARS-CoV-2 S. El espectro clínico de COVID-19 es amplio, desde la infección asintomática hasta la tormenta de citoquinas potencialmente mortal, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la disfunción multiorgánica.

Las anomalías funcionales en el sistema inmunitario debido a factores intrínsecos y el uso de terapias inmunosupresoras contribuyen al riesgo de infección en pacientes con LES. Las infecciones de vías respiratorias son una de las causas más comunes de hospitalización y mortalidad temprana en pacientes con LES. También se debe tener en cuenta que, en pacientes con LES, las infecciones virales también pueden desencadenar



brotos de LES después de que el virus se elimina, afectando su supervivencia entre los cuales está involucrado también el SARS COV-2 (16).

4.3.1 MECANISMOS INMUNOPATÓGENOS CONVERGENTES DE COVID-19 Y LES

INTERFERÓN TIPO I: Los pacientes con LES tienen IFN circulante elevado, y teniendo en cuenta que las infecciones por COVID grave y crítico afectan la señalización del IFN, ocasionando una respuesta disfuncional al COVID 19, se sugiere que su actividad persistente y elevada se relaciona a una mayor morbilidad frente a la infección.

TRAMPAS EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS (NET)

Son fibras de cromatina en forma de red con proteínas microbicidas y enzimas granulosas liberadas por neutrófilos como mecanismo de defensa del huésped contra los microbios.

Los NET son de gran relevancia en el LES, ya que pueden mejorar la inflamación y las respuestas de IFN tipo I.

Se muestra que dichos niveles de NET son más elevados en pacientes infectados con COVID 19, Asociándose probablemente a mayor formación de micro trombos y mayores síntomas respiratorios.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y TROMBOSIS

Diversos estudios observacionales han identificado una alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se evidencia que niveles más altos de anticuerpos antifosfolípidos, tienen mayores niveles de NET ocasionado mayor prevalencia de trombosis en estos pacientes, lo cual aún sigue en discusión porque existen estudios contradictorios.

ASOCIACIÓN DE COVID-19 CON BROTES DE LES Y LES DE NOVO



Se plantea la posibilidad de que el virus SARS-CoV-2 sea un desencadenante de la autoinmunidad, como se ha postulado para otros virus.

Sin embargo, se debe precaución al hacer un diagnóstico de LES en pacientes con COVID-19 por varias razones. Ciertos criterios de diagnóstico clínico del LES se superponen con los síntomas de COVID-19. Además, los autoanticuerpos pueden elevarse en respuesta a infecciones, y estos suelen ser transitorios y de significado poco claro en este contexto (42).

MARCO CONCEPTUAL (DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS)

- 1) Actividad: abarca la actividad global de la enfermedad debido a un proceso inflamatorio subyacente y reversible en el transcurso evolutivo de la misma.
- 2) SLEDAI: índice cuya utilidad es la medición de la actividad del LES.
- 3) Daño por LES: Presencia de daño orgánico de manera irreversible debido a una enfermedad, ya sea la causa la propia enfermedad, un fármaco o una comorbilidad.
- 4) Fotosensibilidad: Factor ambiental identificados en el LES asociados a la presencia de nuevas lesiones cutáneas o exacerbación de lesiones antiguas, o su extensión de áreas expuestas a cubiertas, y la aparición o exacerbación de lesiones sistémicas. Todo ello tras la exposición a la luz solar.
- 5) LES: Lupus Eritematoso Sistémico.
- 6) SELENA-SLEDAI: versión mexicana validada del SLEDAI para medir la actividad en el LES.
- 7) NPSLE: Lupus neuropsiquiátrico



- 8) Paciente: Es cualquier persona que es atendida por un profesional de la salud debido a un problema de salud física o emocional.
- 9) Progresión: término que procede del vocablo latino *progressio*. Este término se utiliza para indicar el progreso de algo.
- 10) SLICC/ACR: score de mayor uso donde mide el daño acumulado en pacientes con LES.
- 11) Supervivencia: Tiempo transcurrido entre el inicio del diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento del sujeto.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

Hi: La supervivencia y progresión de los pacientes con LES en Cusco dependerán de los factores de riesgo (sociodemográficos, clínicos y ambientales) en ESSALUD y MINSA - Cusco de junio del 2019 a junio del 2022.

Ho: La supervivencia y progresión de los pacientes con LES en Cusco no dependerán de los factores de riesgo (sociodemográficos, clínicos y ambientales) en ESSALUD y MINSA - Cusco de junio del 2019 a junio del 2022

Ha: La supervivencia y progresión de los pacientes con LES en Cusco dependerán de otros tipos de factores en ESSALUD y MINSA - Cusco de junio del 2019 a junio del 2022

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- Se encontrará un mayor daño de la enfermedad en los hombres, bajo nivel de instrucción y en los pacientes diagnosticados a una edad avanzada en ESSALUD y MINSA - Cusco



- Los principales factores relacionados a menor supervivencia de los pacientes lúpicos serán las infecciones, afectación renal y afectación neuropsiquiátrica en ESSALUD y MINSA - Cusco
- La principal complicación encontrada será las infecciones en pacientes lúpicos de ESSALUD y MINSA - Cusco
- La terapia precoz de la enfermedad con hidroxiclороquina contribuye a un menor daño de la enfermedad y progresión y una mejor supervivencia en pacientes lúpicos de ESSALUD y MINSA - Cusco
- Los pacientes diagnosticados y tratados en el Hospital Regional del Cusco tendrán un mayor daño de la enfermedad y una menor supervivencia con respecto a Hospital Adolfo Guevara Velasco del Cusco.
- El promedio de puntuación en el SLEDAI será de 18 ± 11 , teniendo una mayor actividad lúpica los pacientes diagnosticados en estadio más joven o adulto en ESSALUD y MINSA - Cusco
- La infección por COVID -19 podría aumentar la actividad de la enfermedad afectando a progresión y supervivencia de los pacientes lúpicos de ESSALUD y MINSA - Cusco.
- La edad de supervivencia de los pacientes con LES. es de 10 a 15 años en los pacientes lúpicos de ESSALUD y MINSA - Cusco.



VARIABLES

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES

1. Dependientes

- Supervivencia de pacientes con LES
- Progresión de pacientes con LES

2. Independientes

- Edad
- Sexo
- Comorbilidades
- Manifestaciones clínicas durante la evolución
- Primeras evidencias LES
- LES de inicio tardío
- Terapia: AINEs, Antimalárico, Corticoesteroide, Azatioprina, Ciclofosfamida, Metotrexato, Micofenolato mofetilo y otros.
- Pulsos de metilprednisolona
- Dosis promedio de corticoides
- Duración de corticoterapia
- Grado de actividad de LES
- Infección por COVID-19
- Procedencia
- Grado de instrucción



OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Factores sociodemográficos

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FUENTE DE INFORMACIÓN	ITEM	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad (independiente)	Tiempo de vida en años cumplidos	Biológico	Cuantitativa discreta	De razón	Años de vida	Ficha de recolección de datos		Xx años
Procedencia (interviniente)	Lugar donde nace la persona	Social	Cualitativo	Nominal	% provincias	Ficha de recolección de datos		Cusco La convención Canchis Chumbivilcas Calca Anta Espinar Urubamba Canas Paruro Paucartambo Acomayo Quispicanchi Otros
Sexo (independiente)	Condición biológica del sexo del sujeto	Biológico	Cualitativa	Nominal	Características sexuales secundarias	Ficha de recolección de datos		Femenino Masculino



Factores clínicos

VARIABLE		DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	FUENTE DE INFORMACION	ITEM	DEFINICION OPERACIONAL	
Primeras evidencias LES (interviniendo)	Demora al diagnostico	Características y Signos y Síntomas específicos que se encuentran al inicio de la enfermedad	clínico	Cuantitativo continuo	Escala nominal	Meses transcurridos	Historia clínica		Xx,yy meses	
	Descripción clínica (no incluidas en criterios SLICC)			Cualitativa politómica	Escala Nominal				Historia clínica	Fiebre, malestar general, fenómeno de Raynaud, Prurito.
	Presencia (en meses) de las manifestaciones clínicas no SLICC.			Cuantitativa continua	Escala Nominal				Historia clínica	Fiebre, malestar general, fenómeno de Raynaud, Prurito.
Comorbilidades (independiente)	Cardiovasculares	Trastornos distintos de la enfermedad subyacente	Clínico	Cualitativa	Escala Nominal		Ficha de recolección de datos		HTA IAM ACV Dislipidemia, Otra	
	Endocrinas			Cualitativo nominal	Escala Nominal				Historia clínica	DM + Hipotiroidismo Hipertiroidismo Otra
	Infeciosas			Cualitativo nominal	Escala Nominal					Respiratorias Vías Urinarias Cutáneas GI
	Relacionadas con el embarazo			Cualitativo nominal	Escala Nominal					Numero de Gestaciones Preeclampsia/Eclampsia



	Otras condiciones no especificadas			Cualitativo nominal	Escala Nominal				Nacimiento Pretérmino Abortos Fecha de ultimo parto
									Alergias Cáncer Enf inmunológicas
Criterios clasificación SLICC (independiente)		Criterios acumulados al momento del diagnostico	clínico	Cualitativo nominal	Escala nominal	Registro de criterios SLICC 2012	Ficha de recolección de datos		Ausencia Presencia
LES de inicio tardío (independiente)		Manifestaciones clínicas de lupus que se inician en mayores de 50 años	Clínico	Cualitativa dicotómico	Escala nominal	Edad de inicio de sintomatología	Ficha de recolección de datos		Si no
Manifestaciones clínicas durante la evolución (independiente)		Signos y Síntomas específicos que se encuentran durante la evolución	clínico	Cualitativo dicotómico	Escala nominal	Síntomas Constitucionales Fiebre Pérdida de peso Fatiga Malestar general Cutáneo – Mucoso Fotosensibilidad Ulceras Orales Eritema Malar Alopecia Eritema Discoide Urticaria Articulares Artralgias Poliartritis Deformidad de las manos Musculoesqueléticos Mialgias Miopatía Osteopenia Osteoporosis	Según expediente clínico y ficha de recolección de datos		Ausencia Presencia



					Reñales			
					Proteinuria Hematuria Cilindros celulares Sd. Nefrótico Biopsia (estadio) Nefropatía Terminal Neuropsiquiátricos Cefalea Convulsiones Neuropatía Hematológicos Anemia Leucopenia Linfopenia			
Terapia actual (independiente)	Grupo de fármacos utilizados para controlar la enfermedad.	clínico	Cualitativo dicotómica	Escala Nominal	AINEs Antimalárico Azatioprina Ciclofosfamida Metotrexato Micofenolato de mofetil Otra	Según ficha de recolección de datos		Si No
Pulsos de metilprednisolona (independiente)	Administración muy alta de metilprednisolona	clínico	Cualitativo dicotómico	Escala Nominal	% pulsos de metilprednisolona	Según ficha de recolección de datos		Si no
Dosis promedio de corticoides (independiente)	Dosis efectiva de corticoides	clínico	Cualitativo dicotómico	Escala Nominal	% dosis	Según ficha de recolección de datos		Dosis alta Dosis baja
Duración de corticoterapia (independiente)	Tiempo de administración de corticoterapia	clínico	Cualitativo dicotómico	Escala Nominal	Numero días	Según ficha de recolección de datos		XX dias
Grado de actividad de LES (independiente)	Grado de afección lúpica en cualquier momento dado, que comprometa la vida del paciente	Clínico	cuantitativo	Escala de intervalo	SELENA-SLEDAI	Según ficha de recolección de datos		<7: no activo >7: activo
COVID 19	Infección por SARS COV II	clínico	Cualitativo dicotómico	Escala Nominal	%COVID	Según ficha de recolección de datos		Si No



Factores Ambientales

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FUENTE DE INFORMACIÓN	ITEM	EXPRESIÓN OPERACIONAL
Tipo de centro de salud (interviniente)	Lugar donde el paciente se atiende	social	cualitativo	Escala Nominal	% tipo de centro de salud	Según ficha de recolección de datos		HNAG-ESSALUD Hospital Regional de Cusco
Grado de instrucción (Interviniente)	Grado más elevado de estudios realizados	Social	Cualitativo	Nominal	Años de educación	Ficha de recolección de datos		Analfabeta Inicial/Primaria Secundaria Superior técnica Superior universitaria.

VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FUENTE DE INFORMACIÓN	ITEM	EXPRESIÓN OPERACIONAL
Tiempo de Supervivencia	Período a partir de la fecha del diagnóstico hasta el fallecimiento de la persona.	biológico	Cuantitativa Nominal	Escala de intervalo	Años transcurridos	Ficha de recolección de datos		XX años de supervivencia



Progresión	Progresión de daño orgánico que continúa desarrollándose	Clinico	Cuantitativo dicotómico	Escala nominal	Diferencia de puntuación de SELENA-SLEDAI al inicio y fin del estudio	Ficha de recolección de datos		Mayor progresión= (X +) Menor progresión= (X -)
------------	--	---------	-------------------------	----------------	---	-------------------------------	--	--



CAPITULO III:

MÉTODO

3.1. ALCANCE DEL ESTUDIO

Pretendemos ver el comportamiento de esta patología debido a que los pacientes con lupus eritematoso sistémico están expuestos a muchas complicaciones potenciales y son un problema de salud pública con consecuencias irreversibles.

Los resultados de este esfuerzo de investigación junto con la revisión completa de información actualizada son de un valor incalculable para poder evaluar, modificar las diferentes opciones de manejo clínico del LES y así poder emitir recomendaciones al sistema de salud para incrementar la calidad de vida de estos pacientes.

El grupo social beneficiado, en definitiva, son los pacientes con LES. La información aprendida nos permitirá, analizar el comportamiento de la enfermedad sobre todo en el aspecto clínico de la población cusqueña evaluada en los hospitales; y a largo plazo, poder contar con datos de investigación que sirvan como base para nuevos estudios y sobre todo que sean de mayor complejidad.

3.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Diseño de Investigación: es OBSERVACIONAL de tipo CORRELACIONAL

Según el tiempo en los que han ocurrido los hechos y registros de la información. Es RETROSPECTIVO ya que provienen de conjuntos de datos que ocurrieron en el pasado.

Según periodo y secuencia del estudio. Es TRANSVERSAL porque se medirá una sola vez los datos.



3.3. POBLACIÓN

- Población: Totalidad de pacientes obtenidos según el cie10, del registro de estadística de los hospitales de MINSA y ESSALUD-CUSCO con diagnóstico de LES en el periodo del 2019 al 2022, los cuales fueron un total de 113 pacientes.

Hospital Regional del Cusco: 48 pacientes

Hospital Adolfo Guevara: 65 pacientes

- Población objeto: constituido por los pacientes con diagnóstico de LES en el periodo 2019 al 2022, que fueron atendidos en área de hospitalización en MINSA y ESSALUD- CUSCO que cumplieron los criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes con diagnóstico de LES, con un mínimo de 3 años de antigüedad de atención en el hospital, cuyas historias clínicas tengan las variables relacionadas al estudio de investigación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes diagnosticados con Enfermedad mixta del tejido conjuntivo o síndrome de superposición con lupus (artritis reumatoide-lupus, esclerodermia-lupus, poliartritis crónica juvenil-lupus, síndrome Sjögren), pacientes que no cumplan con los variables del estudio.

3.4. MUESTRA

- Muestra: El hecho de que el universo sea reducido debido a la baja frecuencia de la enfermedad nos permitió analizar todos los casos cuyas muestras correspondían al universo. Se uso el tipo de muestreo por conveniencia según los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes con LES en el Hospital Regional del Cusco



y el Departamento de Estadística del Hospital Adolfo Guevara Velasco del Cusco entre el periodo del 2019 al 2022, 22 pacientes fueron excluidos por tal motivo, quedando una muestra de 91 pacientes compuesta por:

Hospital Regional del Cusco: 41 pacientes

Hospital Adolfo Guevara: 50 pacientes

Tamaño de muestra y método de muestreo: Por conveniencia, debido a la población limitada, se utilizó todos los pacientes que cumplan los criterios de selección. Lo cual corresponde a una población censal.

3.5. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica utilizada es la ficha de recolección de datos mediante el uso de historia clínica. El cuestionario fue diseñado de acuerdo con los criterios del grupo ACR y SLICC. El protocolo se elaboró de acuerdo con la operacionalización de las variables de estudio incluyendo su totalidad (características sociodemográficas, clínicas y ambientales) además del espacio requerido para identificar el número de registro, antecedentes médicos y fecha.

Para el análisis de los datos recolectados por la ficha de recolección de datos, se utilizó el procesador AMD Ryzen 3 2200g 3.8 GHz que utiliza Windows 10, para el procesamiento de datos se usara Excel 2021 Microsoft ®(43), los cuales se analizó en el programa SPSS 25.0 (44) y se usó estadística inferencial como el chi cuadrado.

Se uso la curva (Kaplan-Meier) para el análisis de las tasas de supervivencia de los pacientes fallecidos.

Se utilizó Long Rank para la asociación entre las variables descritas y la supervivencia.

Donde su valor es significativo si es menor a 0.005.



3.6. VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS

VALIDACIÓN DE LA FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizaron criterios de expertos y pruebas piloto. Para ello se utilizaron cinco expertos a quienes se les informó sobre los objetivos de la encuesta y cuestionario. en cada escala de calificación para su evaluación. Posteriormente se evalúa dichas respuestas la tabla y la fórmula a continuación.

TABLA DE PROCESAMIENTO DE CRITERIO DE EXPERTOS.

ÍTEM	EXPERTOS					TOTAL	PROMEDIO
	A	B	C	D	E		
1	5	5	4	5	5	24	4.80
2	4	5	4	5	4	22	4.40
3	4	5	4	4	5	22	4.40
4	5	5	3	5	5	23	4.60
5	4	4	5	5	5	23	4.60
6	5	5	4	5	5	24	4.80
7	4	4	4	4	5	21	4.20
8	4	4	4	5	4	21	4.20
9	4	5	4	5	5	23	4.60

Utilizando el valor promedio encontrado, se determinó la distancia de múltiples puntos (Dpp) con la siguiente fórmula:

$$D_{pp} = \sqrt{(x - y_1)^2 + (x - y_2)^2 + \dots + (x - y_n)^2}$$

$$D_{pp} = 1.25$$

Si $D_{pp} = 0$, el instrumento es una combinación perfecta para lo que se mide y puede usarse para recuperar información. $D_{pp} = 1.25$, entonces necesitamos calcular la distancia máxima.



Determinar la distancia máxima (Dmax) de los valores obtenidos con respecto al punto de referencia cero (0) mediante la siguiente fórmula:

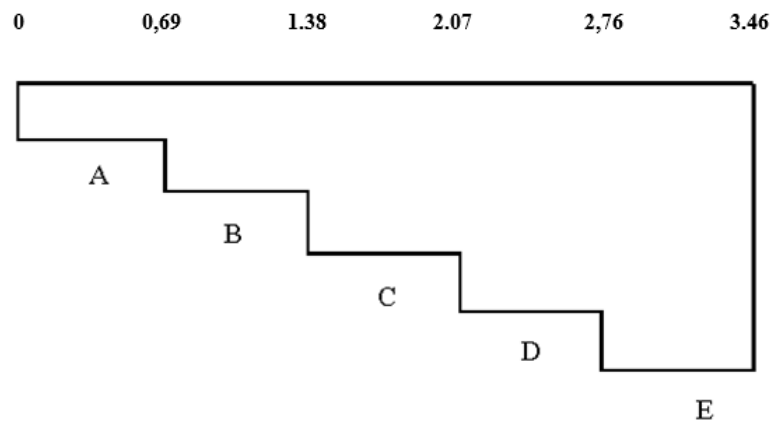
$$D_{max} = \sqrt{(X_1 - 1)^2 + (X_2 - 1)^2 + \dots + (X_n - 1)^2}$$

$$D_{max} = 3,46$$

La D_{máx} se divide entre el valor máximo de la escala, siendo:

$$0.69$$

Con el valor obtenido (0.69), se valora con una nueva escala a partir de 0, hasta llegar al valor D_{max} (3,46), con los siguientes resultados:



Donde:

A=ajuste perfecto, B=muy ajustado, C=ajuste medio. D=Mala indicación, E=Inadecuada.

En la escala construida se colocan las distancias obtenidas de múltiples puntos (D_{pp}) y se les da un juicio de valor. Aquí: D_{pp} = 1,25, que se encuentra en el intervalo C, lo que sugiere que la herramienta de investigación es '**ampliamente apropiada**' para el fenómeno estudiado y, por lo tanto, ya está disponible.



MODELO DE LA CONCLUSIÓN DE LA EVALUACIÓN DE ALFA DE

CRONBACH:

Tabla de puntuación alfa de Cronbach

	p1	p2	p3	p4	p5	p6	p7	p8	p9	Suma
1	5	4	4	5	4	5	4	4	4	39
2	5	5	5	5	4	5	4	4	5	42
3	4	4	4	3	5	4	4	4	4	36
4	5	5	4	5	5	5	4	5	5	43
5	5	4	5	5	5	5	5	4	5	43
Promedio	4.8	4.4	4.4	4.6	4.6	4.8	4.2	4.2	4.6	
Desviacion	0.4	0.5	0.5	0.9	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	
Si	0.2	0.3	0.3	0.8	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	

$$\alpha = \frac{K}{K-1} \left[1 - \frac{\sum S_i^2}{S_T^2} \right]$$

El coeficiente alfa de Cronbach es la prueba más utilizada para cuantificar la integridad interna del instrumento

Los resultados alcanzados muestran que el cuestionario validado de nuestra tesis, con un Alfa de Cronbach de 0.8, considerándolo al instrumento de confianza.

. Un valor > 0,7 indica una fuerte relación entre las preguntas.

3.7. PLAN DE ANALISIS DE DATOS

Se utilizó una técnica de análisis mediante recolección de datos de las historias clínicas. Todos los registros médicos de pacientes con LES se solicitaron después de la aprobación previa por el establecimiento y se obtuvieron sobre la base de la data estadística de dicho



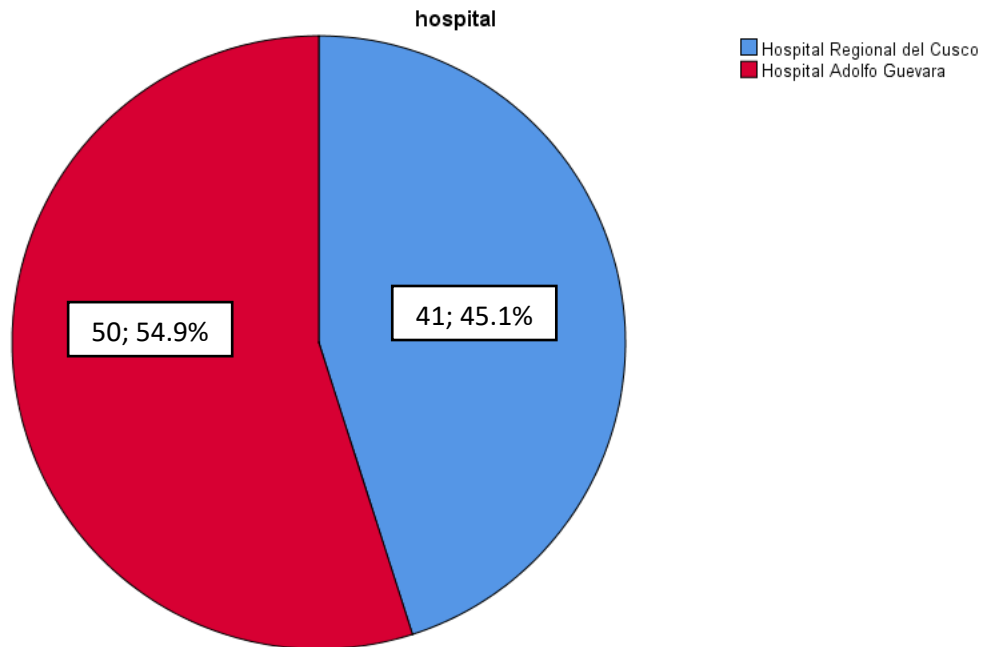
establecimiento. De nuestra población conformada por 113 pacientes por ambos hospitales, se evaluaron la presencia de los criterios de selección, de los cuales 22 pacientes fueron excluidos del estudio, quedándonos una muestra de 91 pacientes. De la muestra se evaluó la presencia de las distintas variables (factores sociodemográficos, clínicos y ambientales) así como el grado de actividad de lupus según la escala SELENA-SLEDAI, para la medición de la progresión de la enfermedad se utilizó dicha escala al momento del diagnóstico y al momento del último control hospitalario teniendo en cuenta que la diferencia en la puntuación de la escala SELENA SLEDAI entre ambos periodos de tiempo indica si hubo progresión de la enfermedad. En relación con la medición de la supervivencia se analizó el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el fallecimiento del paciente.

Desde el punto de vista ético, además de asegurar la confidencialidad de la información recibida, se respetaron todas las normas en cuanto a la investigación en salud, en especial los aspectos éticos de la investigación en salud.



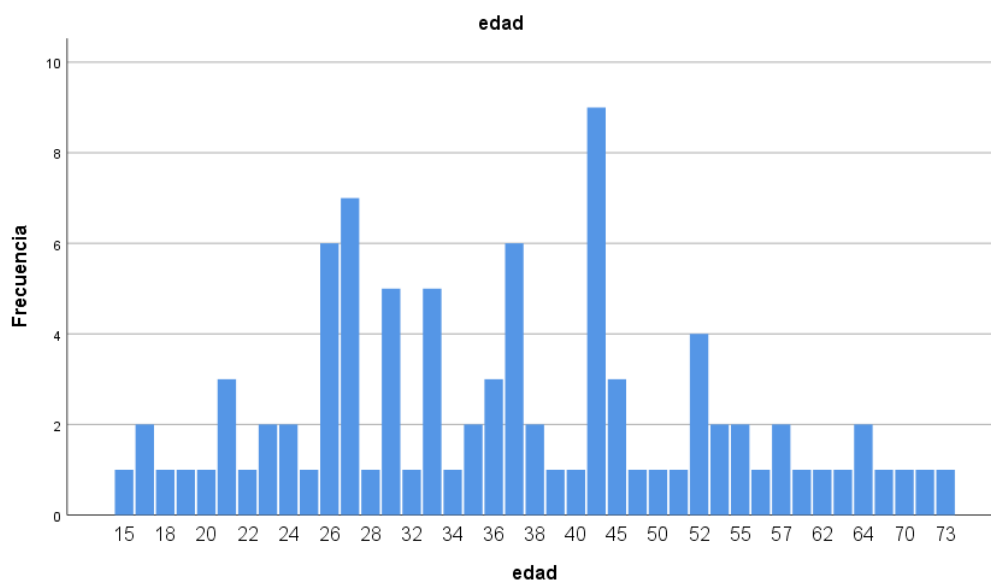
CAPITULO IV: RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Gráfico 1. Distribución de los pacientes con LES según los hospitales



En el gráfico 2. Se evidencia que hay una mayor cantidad de pacientes del Hospital Adolfo Guevara Velazco. (N=50) 54.9%.

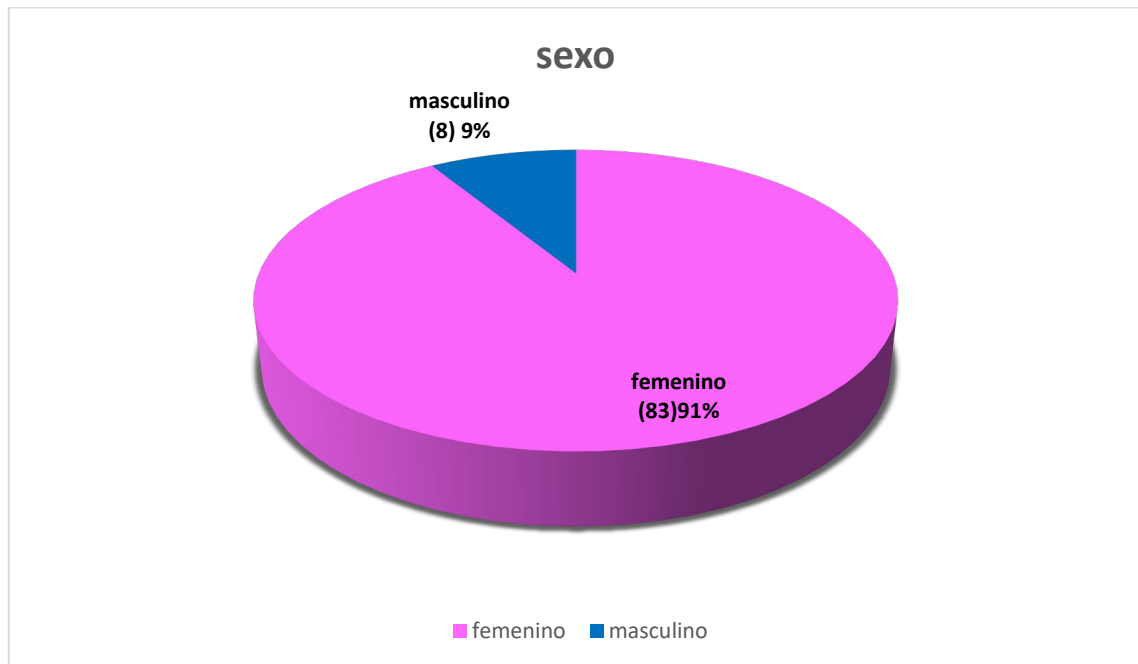
Gráfico 2. Distribución de edad de los pacientes con LES



La media de la Edad de los pacientes con LES estudiados es de 38.04.



Gráfico 3. Distribución de los pacientes con LES según sexo



La población de pacientes femeninos N=83, 91% siendo una amplia mayoría frente a los varones que representa N=8, el 9%.

Tabla 4. Distribución de los pacientes con LES según nivel de instrucción

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Analfabeta	1	1,1%
	Inicial / Primaria	1	1,1 %
	Secundaria	46	50,5%
	Superior técnica	28	30,8%
	Superior universitaria	11	12,1%
	Total	87	95,6%
Sin rpta	9	4	4,4%
Total		91	100,0%



Se evidencia que el numero de pacientes analfabetos y solo educacion primaria es de 1(1.1%) y 1(1.1%) respectivamente. Pacientes con educacion secundaria es de 46(50.5%) siendo la mayoria de la poblacion. Pacientes con educacion superior tecnica N=28 (32.2%). Pacientes con educacion superior universitaria N=11 (12.6%).

Tabla 5. Primeras Evidencias de LES

		N° Casos	Porcentaje
Clínica	Fiebre	36	39.6%
	Malestar General	69	75.8%
	Fenómeno Raynaud	8	8.8%
	Prurito	6	6.6%
	Otros	41	45.1%

En referencia a los pacientes las primeras evidencias de LES, los síntomas más comunes fueron malestar General 75.8% y fiebre en 39.6%.

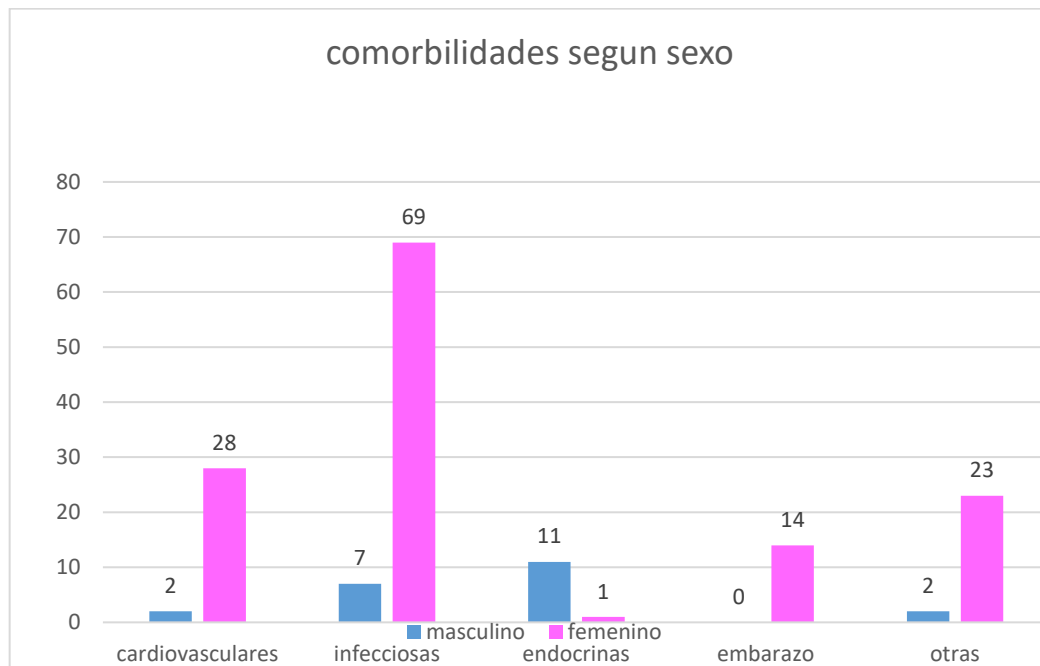
Tabla 6. Distribución de los pacientes con LES según las comorbilidades

	N=91	Porcentaje
cardiovasculares	30	32.9%
infecciosas	76	83.5%
endocrinas	12	13.2%
embarazo	14	15.4%
otras	25	27.47%

En la tabla 6 se observa que de todos los pacientes presentaron alguna comorbilidad 100% (N=91). Se evidencia que la comorbilidad mas frecuente fueron las infecciosas con 83.5%, en segundo lugar las cardiovasculares en 32.9% de la poblacion.



Gráfico 4. Distribución de las comorbilidades según sexo de los pacientes con LES



El 100% (N=91) presentaron alguna comorbilidad, siendo la más frecuente las infecciosas con 83.5% (n=75) predominando en sexo femenino, seguido de las cardiovasculares en 32.9% siendo en su totalidad la presencia de HTA, luego otras comorbilidades (gastritis, mioma uterino, tumores, alergias) en 27.47% (n=25), el embarazo en 14 mujeres y finalmente las endocrinas en 13.2% (n=1).

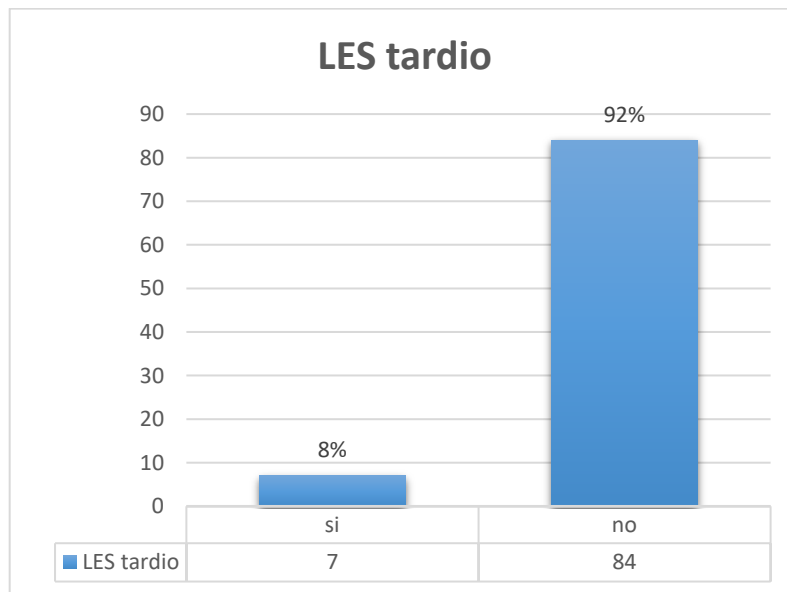
Tabla 7. Distribución de las comorbilidades de tipo infecciosas según porcentaje

Comorbilidades		N = 75	
		# casos	Porcentaje de casos
infecciosas	Gastrointestinales	17	22,7%
	Vías respiratorias	24	32,0%
	Vías urinarias	65	86,7%
	cutáneas	21	28,0%
	Otros	11	14,7%

En la tabla 6 se observa que dentro de las comorbilidades infecciosas las más prevalentes fueron infecciones de vías urinarias (ITU) con 86,7% (n=65), infecciones de vías respiratorias 32% (n=24), infecciones cutáneas 28% (n=21), infecciones gastrointestinales con 22.7% (n=17).



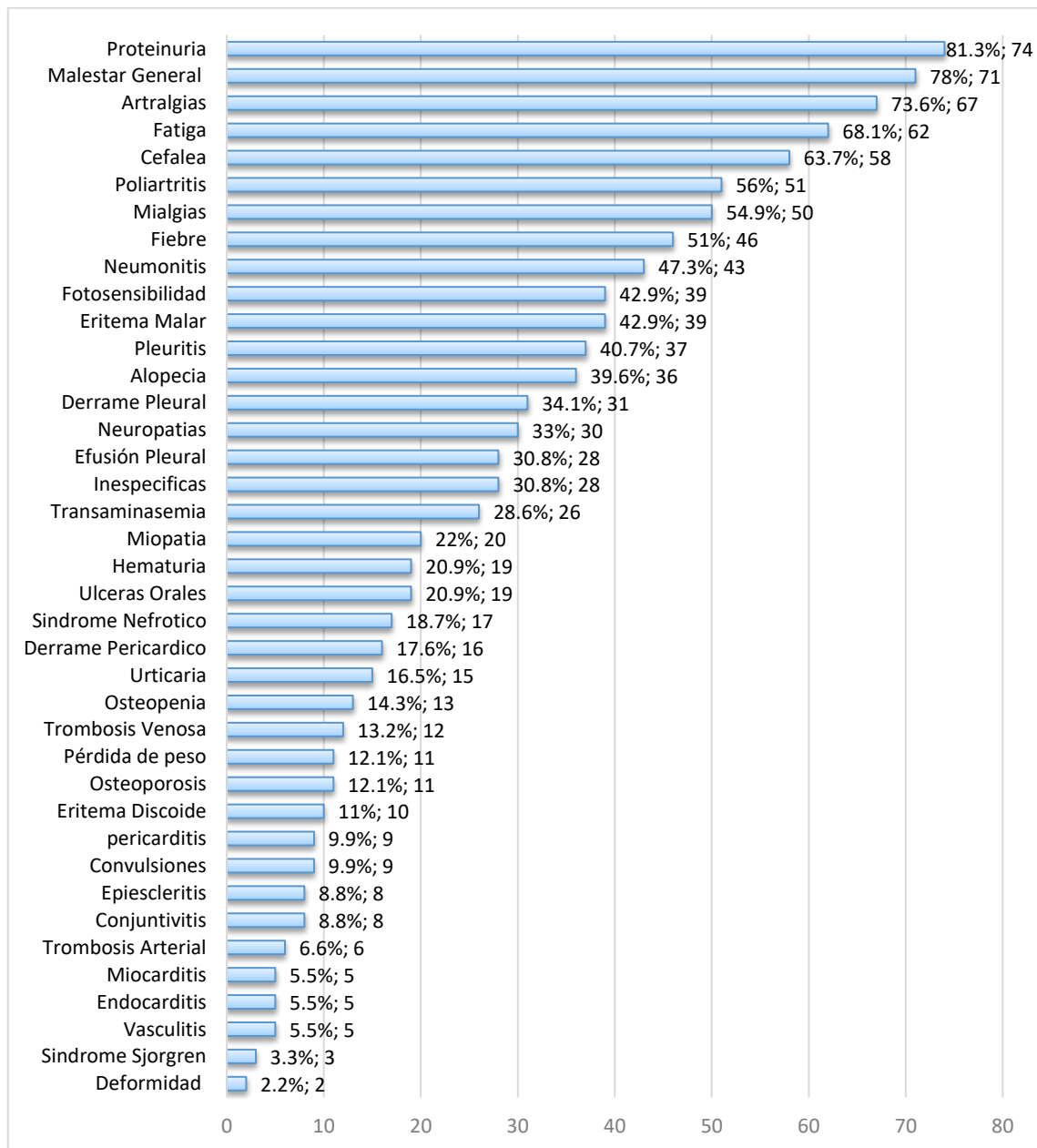
Gráfico 5. Gráfico de barras de la distribución de pacientes con LES según LES tardío



En el gráfico 6 se evidencia que los pacientes que presentaron la enfermedad en forma tardía fueron 7, que representan el 7.7% de la población total estudiada.



Gráfico 6. Manifestaciones Clínicas de los pacientes hospitalizados por LES



En el gráfico 7 se muestra evidencia las manifestaciones clínicas de la enfermedad que tuvieron los pacientes desde el momento de su diagnóstico, siendo la proteinuria más frecuente con 81.3%, seguido de malestar general (78%) y tercero las artralgias con 73.6%.

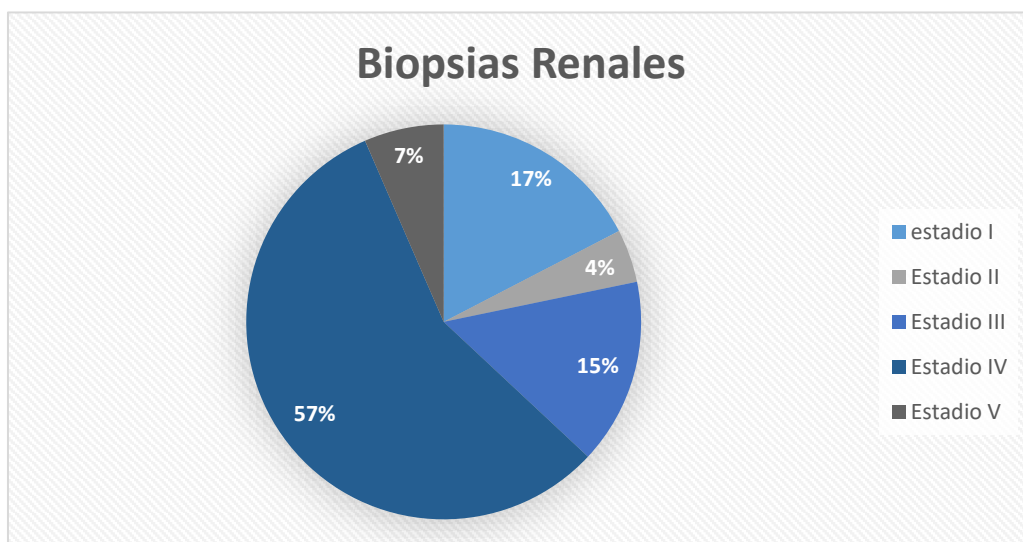


Tabla 8. Distribución del tratamiento recibido en los pacientes lúpicos según el sexo

TRATAMIENTO	SEXO		Total	
	Femenino	Masculino		
AINEs	68	4	72	79.1%
Antimalárico	78	7	85	93.4%
Azatioprina	16	2	18	19.8%
Ciclofosfamida	37	3	40	44.0%
Metotrexato	17	1	18	19.8%
Micofenolato	34	4	38	41.8%
Corticoides	74	7	81	89.0%
Pulso de Metilprednisolona	41	2	43	47.3%
Otras	49	6	55	60.4%

En la tabla 6 se evidencia que los pacientes recibieron en su mayoría corticoides (89%) a dosis alta y bajas como parte de manejo inicial y mantenimiento de LES, recibieron antimaláricos en un 93.4% y un 79.1% recibió AINEs para el manejo de dolor e inflamación.

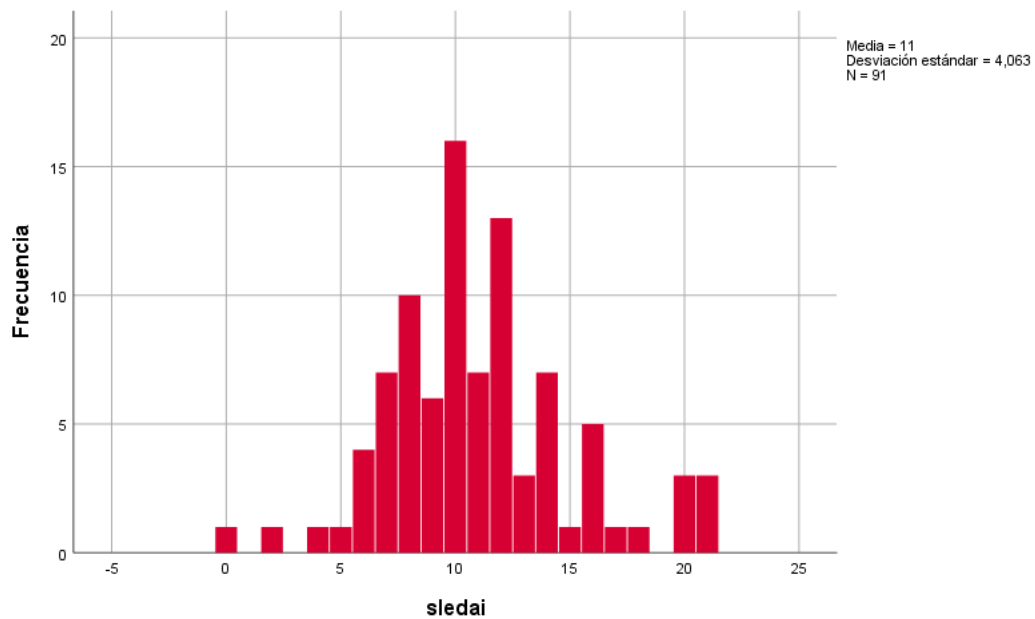
Gráfico 7. Distribución de los pacientes que contaron con biopsias renales



De la población total que se hicieron Biopsias renales (N=46) el 57% tenía la enfermedad en Estadio IV, 17% en estadio 1, 15% en estadio 3, 7% en estadio V, y un 4% en estadio II.

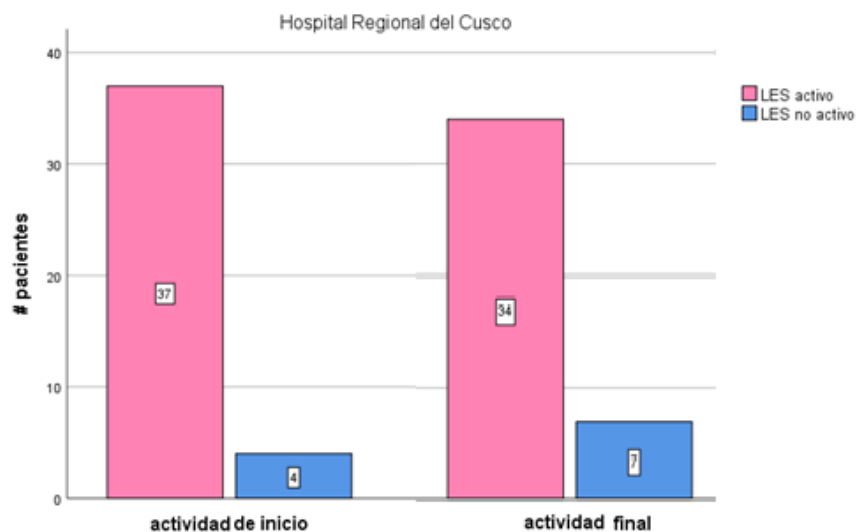


Gráfico 8. Distribución de SLEDAI en un histograma de los pacientes con LES



En el grafico 8 observamos que el promedio de la puntuación SLEDAI = 11

Gráfico 9. Distribución del tipo de actividad al inicio y al final en el Hospital Regional del Cusco

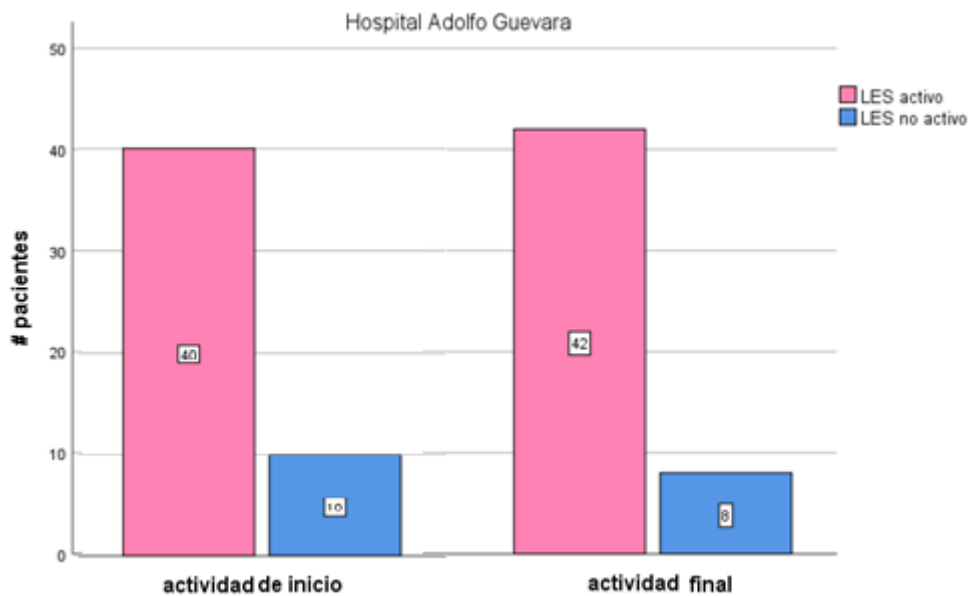


En el grafico 9 se observa que de la población total estudiada en el HRC N =41, 37 pacientes que represento 90.2% del total, tuvieron LES activo al inicio y 4 pacientes tuvieron LES no activo al inicio del estudio, que representa el 9.8% del total. La actividad



al final del estudio se encontró que 34 pacientes que represento el 82.9% tuvieron LES activo y 7 pacientes no tuvieron actividad de LES.

Gráfico 10. Distribución del tipo de actividad al inicio y al final en el Hospital Adolfo Guevara



De la población total estudiada en el HAGV N =50, 40 pacientes que represento 80% del total, tuvieron LES activo al inicio y 10 pacientes tuvieron LES no activo al inicio del estudio, que representa el 10% del total. La actividad al final del estudio se encontró que 42 pacientes que represento el 84%, tuvieron LES activo y 8 pacientes no tuvieron actividad de LES.

Tabla 9. Tabla Cruzada entre infección por COVID-19 y Progresión de la enfermedad

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
COVID	Si	0	1	10	11
	No	14	40	26	80
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 13.857 y p de 0,001



En la tabla 9 reparamos que del grupo de pacientes con COVID 19 N=11, 10(90.9%) tuvieron una peor progresión de la enfermedad, en contraste 1(9.1%) presento una menor progresión de la enfermedad. De los pacientes que no tuvieron COVID 19 N=80; 40(50%) presentaron una peor progresión de la enfermedad. 26 (32.5%) presentaron una mayor progresión de la enfermedad. 14 (17.5%) No presentaron cambios en la evolución de la enfermedad. El chi cuadrado es de 13.857 con un nivel de significancia del 0,001.

Tabla 10. Tabla Cruzada entre Malestar general y Progresión de la Enfermedad.

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
malestar	No	3	5	14	22
general	Si	11	36	22	69
Total		14	41	36	91
Chi cuadrado: 7.519 y p de 0,023					

En la tabla 10 vemos que del grupo de pacientes con malestar general (N=69), 22 (31. %) se asociaron a una mayor progresión de la enfermedad. 36(52.1%) se asociaron a una menor progresión de la enfermedad. Además 11(15.9%) no tuvieron cambios en la evolución de la enfermedad. De los pacientes que no tuvieron malestar general N=22; 14(63.6%) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad.; 5(22.7%) se asociaron a una menor progresión de la enfermedad. Además 3(13.6%) no tuvieron cambios en la evolución de la enfermedad. El chi cuadrado es de 7.519 con un nivel de significancia del 0,023.



Tabla 11. Tabla Cruzada entre Síndrome de Raynaud y Progresión de la enfermedad

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
Raynaud	No	14	40	29	83
	Si	0	1	7	8
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 8.508 y p de 0,014

En la tabla 11 distinguimos que del grupo de pacientes que presentaron Síndrome de Raynaud en el transcurso de la enfermedad (N=8), 7 (87.5%) presentan mayor progresión de la enfermedad, en cambio 1 (12.5%) presento una menor progresión de la enfermedad. De los pacientes que no tuvieron Raynaud N=83, 40 (48.1%) tuvieron una menor progresión de la enfermedad; 29(34.9%), 14 (16.8%) no tuvieron ninguna variación en la progresión de la enfermedad. El chi cuadrado es de 8.508 con un nivel de significancia del 0,014.

Tabla 12. Tabla Cruzada entre Comorbilidades Urinarias y Progresión de la Enfermedad.

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
Infección de vías urinarias	No	3	6	16	25
	Si	11	34	20	66
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 9.769 y p de 0,045

En la tabla 12 apreciamos que del grupo de pacientes que presentaron comorbilidades urinarias N= 66, 20(30.3%) Presentaron una mayor progresión de la enfermedad, 34(51.5%) presentaron una menor progresión de la enfermedad. De los pacientes que no



tuvieron comorbilidades urinarias N=25, 16(64%) presentaron una menor progresión de la enfermedad; 6(24%) No presentaron ninguna progresión en la evolución de la enfermedad. El chi cuadrado es de 9.769 con un nivel de significancia del 0,045.

Tabla 13. Tabla Cruzada entre Pleuritis y Progresión de la enfermedad

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
pleuritis	No	11	35	8	54
	Si	3	6	28	37
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 34.213 y p de 0,000

En la tabla 13 notamos que del grupo de pacientes que presentaron pleuritis en el transcurso de la enfermedad N= 37, 28(75.6%) presentaron mayor progresión de la enfermedad; 6(16.2%) presentaron una menor progresión de la enfermedad. 3(8.1%) no presentaron cambios en la progresión de la enfermedad.

De los pacientes que no presentaron pleuritis N=54, 35(64.8%), presentaron menor progresión de la enfermedad. (14.8%), presentaron una mayor progresión de la enfermedad. 11 (20.3%) no presentaron cambios durante la evolución de la enfermedad.

El chi cuadrado es de 34.213 con un nivel de significancia del 0.000.



Tabla 14. Tabla Cruzada entre Trombosis venosa Profunda y Progresión de la Enfermedad.

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
trombosis venosa	No	14	32	33	79
	Si	0	9	3	12
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 5.618 y p de 0,050

En la tabla 14 observamos que del grupo de pacientes que presento trombosis venosa profunda N=12, 9 pacientes (75%) presentaron una menor progresión de la enfermedad, 3(25%), presentaron mayor progresión de la enfermedad. De los pacientes que no presentaron trombosis venosa profunda N=79; 33(41.7%) presentaron una mayor progresión de la enfermedad; 32 (40.5%) presentaron una menor progresión de la enfermedad; 14(17.7%) no presentaron cambios durante la evolución de la enfermedad. El chi cuadrado es de 5.618 con un nivel de significancia del 0,050.

Tabla 15. Tabla Cruzada entre Proteinuria y Progresión de la enfermedad

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
proteinuria	No	3	14	0	17
	Si	11	27	36	74
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 14.795 y p de 0,001



En la tabla 15 observamos que del grupo de pacientes que presento proteinuria en el transcurso de la enfermedad N=74; 36(48.6%) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad. 27(36.4%) tuvieron una menor progresión de la enfermedad 11(4.8) % no tuvieron ningún cambio durante la evolución de la enfermedad. De los pacientes que no presentaron proteinuria durante la evolución de la enfermedad N=17; Ninguno tuvo una mayor progresión de la enfermedad; 14(82.3%) tuvieron una menor progresión de la enfermedad; 3(17.6) % no tuvieron ningún cambio durante la evolución de la enfermedad. El chi cuadrado es de 14.795 con un nivel de significancia del 0,001.

Tabla 16. Tabla Cruzada entre Hematuria y Progresión de la enfermedad

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
hematuria	No	12	39	19	70
	Si	2	2	17	21
Total		14	41	36	91
Chi cuadrado: 20.082 y p de 0,000					

En la tabla 16 observamos que del grupo de pacientes que presentaron hematuria en el transcurso de la enfermedad N=21; 17(80.9%) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad. 2(9.52%) tuvieron una menor progresión de la enfermedad: 2(9.52) % no tuvieron ningún cambio durante la evolución de la enfermedad. De los pacientes que no presentaron hematuria durante la evolución de la enfermedad N=70; 19(27.1%) tuvo una mayor progresión de la enfermedad; 39(55.7%) tuvieron una menor progresión de la enfermedad; 12(17.1) % no tuvieron ningún cambio durante la evolución de la enfermedad. El chi cuadrado es de 20.08 con un nivel de significancia del 0,000.



Tabla 17. Tabla Cruzada entre Cilindros celulares y progresión de la enfermedad.

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
cilindros celulares	No	14	38	28	80
	Si	0	3	8	11
Total		14	41	36	91
Chi cuadrado: 6.282 y p de 0,043					

En la tabla 17 observamos que del grupo de pacientes que presento Cilindros celulares en el transcurso de la enfermedad N=11; 8(72.7%) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad. 3(27.2%) tuvieron una menor progresión de la enfermedad. De los pacientes que no presentaron cilindros celulares durante la evolución de la enfermedad N=80; 28(35%) tuvo una mayor progresión de la enfermedad; 38 (47.5%) tuvieron una menor progresión de la enfermedad; 3(17.6) % no tuvieron ningún cambio durante la evolución de la enfermedad. El chi cuadrado es de 6.282 con un nivel de significancia del 0,043.

Tabla 18. Tabla Cruzada entre Síndrome Nefrótico y Progresión de la enfermedad

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
Síndrome nefrótico	No	13	37	24	74
	Si	1	4	12	17
Total		14	41	36	91
Chi cuadrado: 8.464 y p de 0,015					

En la tabla 18 observamos que del grupo de pacientes con Síndrome Nefrótico en el transcurso de la enfermedad N=17; 12(70.5%) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad; 5 (29.4%) tuvieron una menor progresión de la enfermedad 1(5.8) % no



tuvieron ningún cambio durante la evolución de la enfermedad. De los pacientes que no presentaron Síndrome Nefrótico durante la evolución de la enfermedad N=74; 24(32.4%) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad; 37(50%) tuvieron una menor progresión de la enfermedad; 13(17.5) % no tuvieron ningún cambio durante la evolución de la enfermedad. El chi cuadrado es de 8.464 con un nivel de significancia del 0,015.

Tabla 19. Tabla cruzada entre Nefropatía Terminal y Progresión de la enfermedad

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
Nefropatía terminal	No	14	40	22	76
	Si	0	1	14	15
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 21.765 y p de 0,000

En la tabla 19 observamos que del grupo de pacientes que no tuvieron leucopenia el 27% (13 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 59% (29 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 14% (7 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. Del grupo de pacientes que tuvieron leucopenia el 2% (1 paciente) no tuvo cambios en la progresión de la enfermedad, el 29% (12 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 69% (29 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. El chi cuadrado es de 30.420 con un nivel de significancia del 0,000.



Tabla 20. *Tabla cruzada entre leucopenia y progresión de la enfermedad*

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
leucopenia	No	13	29	7	49
	Si	1	12	29	42
Total		14	41	36	91
Chi cuadrado: 30.420 y p de 0,000					

En la tabla 20 observamos que del grupo de pacientes que no tuvieron leucopenia el 27% (13 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 59% (29 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 14% (7 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. Del grupo de pacientes que tuvieron leucopenia el 2% (1 paciente) no tuvo cambios en la progresión de la enfermedad, el 29% (12 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 69% (29 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. El chi cuadrado es de 30.420 con un nivel de significancia del 0,000.

Tabla 21. *Tabla cruzada entre linfopenia y progresión de LES*

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
linfopenia	No	8	20	4	32
	Si	6	21	32	59
Total		14	41	36	91
Chi cuadrado: 15.436 y p de 0,000					

En la tabla 21 observamos que del grupo de pacientes que no tuvieron linfopenia el 32% (8 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 63% (20 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 12% (4 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. Del grupo de pacientes que tuvieron



linfopenia el 10% (6 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 36% (21 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 54% (32 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. El chi cuadrado es de 15.436 con un nivel de significancia del 0,000.

Tabla 22. Tabla cruzada entre trombocitopenia y progresión de LES

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
trombocitopenia	No	14	39	18	71
	Si	0	2	18	20
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 27.420 y p de 0,000

En la tabla 22 observamos que del grupo de pacientes que no tuvieron trombocitopenia el 18% (14 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 55% (39 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 25% (18 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. Del grupo de pacientes que tuvieron trombocitopenia ningún paciente no tuvo cambios en la progresión de la enfermedad, el 20% (2 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 80% (18 pacientes) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad. El chi cuadrado es de 27.420 con un nivel de significancia del 0,000.

Tabla 23. Tabla cruzada entre artralgias y progresión de LES

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
artralgias	No	7	15	4	26
	Si	7	26	32	65
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 9.818 y p de 0,007



En la tabla 23 observamos que del grupo de pacientes que no tuvieron artralgias el 27% (7 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 58% (15 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 15% (4 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. Del grupo de pacientes que tuvieron artralgias el 11% (7 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 40% (26 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 49% (32 pacientes) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad. El chi cuadrado es de 9.818 con un nivel de significancia del 0,007.

Tabla 24. Tabla cruzada entre ANA y progresión de LES

		progresión			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
ANA	No	4	8	27	39
	Si	10	33	9	52
Total		14	41	36	91
Chi cuadrado: 25.478 y p de 0,000					

En la tabla 24 observamos que del grupo de pacientes que no tuvieron ANA positivo el 10% (4 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 21% (8 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 69% (27 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. Del grupo de pacientes que tuvieron ANA positivo el 19% (10 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 63% (33 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 17% (9 pacientes) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad. El chi cuadrado es de 25.478 con un nivel de significancia del 0,000.



Tabla 25. Tabla cruzada entre AINES y progresión de LES.

		Progresión de LES			Total
		sin cambios	menor daño	mayor daño	
AINES	SI	7	4	8	19
	NO	7	37	28	72
Total		14	41	36	91

Chi cuadrado: 10.297 y p de 0,006

En la tabla 25 se muestra que del grupo de pacientes que usaron AINES como tratamiento el 36 % (7 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 21% (4 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 42% (8 pacientes) tuvieron una mala progresión de la enfermedad. Del grupo de pacientes que usaron AINES el 10% (7 pacientes) no tuvieron cambios en la progresión de la enfermedad, el 51% (37 pacientes) tuvieron una buena progresión de la enfermedad y el 39% (28 pacientes) tuvieron una mayor progresión de la enfermedad. El chi cuadrado es de 10.297 con un nivel de significancia del 0,006.

Análisis de supervivencia

Tabla 26. Tabla cruzada de estado vivo y muerto según el sexo

		estado		Total
		vivo	muerto	
sexo	femenino	77	6	83
	masculino	8	0	8
Total		85	6	91

Del total de pacientes lúpicos (N=91), 6 se diagnosticaron como fallecidos, de los cuales el 100% (n=06) fueron mujeres.



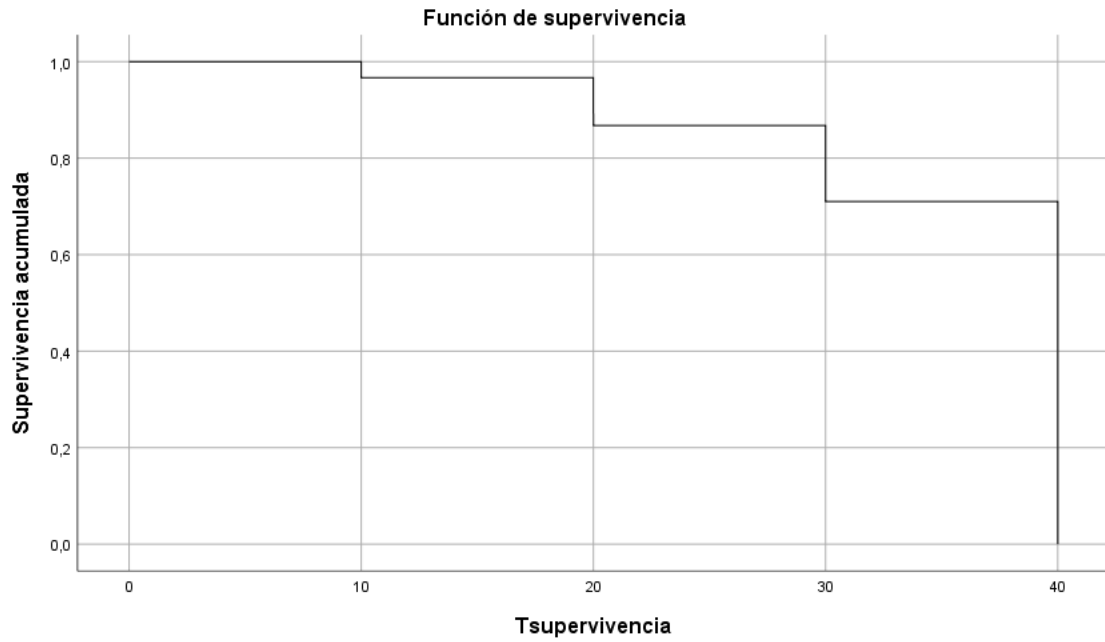
Tabla 27. Tabla de vida

Hora de inicio del intervalo	Número que entra en el intervalo	Número de retirada durante el intervalo	Número expuesto a riesgo	Número de eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Error estándar de la proporción acumulada que perdura al final del intervalo	Densidad de probabilidad	Error estándar de la densidad de probabilidad	Índice de riesgo	Error estándar del índice de riesgo
0	91	61	60,500	2	,03	,97	,02	,003	,002	,00	,00
10	28	17	19,500	2	,10	,90	,07	,010	,007	,01	,01
20	9	7	5,500	1	,18	,82	,15	,016	,014	,02	,02
30	1	0	1,000	1	1,00	,00	,00	,071	,015	,20	,00

a. La mediana del tiempo de supervivencia es 32,96

En la tabla N° 27 indica que de los N=91 pacientes con LES, 6 pacientes fallecieron entre los periodos 2018 al 2022. Entre los periodos 0 a 10 años del diagnóstico fallecieron 2 pacientes. Entre los 10 a 20 años del diagnóstico fallecieron 2 pacientes, entre los 20 a 30 años del diagnóstico 1 paciente falleció y a más de 30 años del diagnóstico 1 paciente falleció. Hubo un 3% de mortalidad entre los 0 a 10 años de su diagnóstico, 10% de mortalidad entre los 10 a 20 años, 18% de mortalidad entre los 20 y 30 años de su diagnóstico y 100% de mortalidad con más 30 años de su diagnóstico.

Gráfico 11. Grafica de Kaplan meier de los pacientes fallecidos



En la gráfica 11 se observa que inician con 100% de supervivencia acumulada es así como conforme mueren los pacientes la supervivencia acumulada según avanza los años disminuye. Siendo 0% de supervivencia a los 40 años.

Tabla 28. Causa de muerte

N = 6	No.	(%)	Duración de la enfermedad (media en años)
Infecciones	4	(66,6)	11,75
Lupus activo	1	(16.7)	10
COVID	1	(16.7)	36

En la tabla 28 se evidencian la causa de muerte, la más frecuente fueron las infecciones en 4 pacientes (66.6), seguidas de la severidad del lupus activo e infección con COVID 19 que se presentó ambas en 1 paciente (16.7%) como causa básica de muerte

Tabla 29. Análisis de supervivencia según las variables sociodemográficas y ambientales

	B	SE	Wald	df	p
provincia	-5,994	31,885	,035	1	,851
Instrucción	-,656	,679	,933	1	,334



demoraDx	-,270	,343	,620	1	,431
EdadDX	-,055	,046	1,427	1	,232

Se analizo las variables sociodemográficas y ambientales como lo son: provincia, grado de instrucción, demora al diagnóstico y la edad de inicio de los síntomas con la supervivencia y no se encontró asociación con ninguna de ellas.

Tabla 30. Tabla cruzada entre las variables clínicas y supervivencia

Factor	Fallecidos n = 6		Vivos n = 85		p
	No.	(%)	No.	(%)	
mialgias	4	67%	46	54%	0.820
miopatía	2	33%	18	21%	0.487
osteopenia	0	0%	13	15%	0.301
osteoporosis	1	17%	10	12%	0.722
cefalea	2	33%	56	66%	0.109
convulsiones	1	17%	8	9%	0.565
neuropatías	3	50%	27	32%	0.358
neumonitis	4	67%	39	46%	0.324
pleuritis	6	100%	31	36%	0.002
Efusión pleural	4	67%	24	28%	0.049
derrame pleural	4	67%	27	32%	0.081
transaminasemia	2	33%	24	28%	0.789
trombosis venosa	0	0%	12	14%	0.323
trombosis arterial	0	0%	6	7%	0.501
fotosensibilidad	1	17%	38	45%	0.180
ulceras orales	1	17%	18	21%	0.793
eritema malar	3	50%	36	42%	0.715
eritemadiscoide	0	0%	10	12%	0.373
urticaria	2	33%	13	15%	0.250
proteinuria	6	100%	68	80%	0.224
hematuria	2	33%	19	22%	0.537
cilindros celulares	2	33%	9	11%	0.099
síndrome nefrótico	1	17%	16	19%	0.896



Nefropatía terminal	3	50%	12	14%	0.022
anemia	3	50%	52	61%	0.588
leucopenia	5	83%	37	44%	0.059
linfopenia	6	100%	53	62%	0.062
PTI	1	17%	3	4%	0.129
trombocitopenia	4	67%	16	19%	0.006
linfadenopatía	0	0%	3	4%	0.640
esplenomegalia	1	17%	1	1%	0.012
pericarditis	0	0%	9	11%	0.401
endocarditis	0	0%	5	6%	0.541
miocarditis	0	0%	5	6%	0.541
derrame pericárdico	1	17%	15	18%	0.951
Síndrome Sjögren	0	0%	3	4%	0.640
EPI escleritis	1	17%	7	8%	0.481
vasculitis	0	0%	5	6%	0.541
artralgias	5	83%	60	71%	0.504
poliartritis	4	67%	47	55%	0.583
Deformidad de articulaciones	1	17%	1	1%	0.012

En la tabla 30 se evidencia que la presencia de nefropatía terminal se asocia con una pobre supervivencia del paciente ($p=0,022$) así mismo la esplenomegalia ($p=0.012$), la deformidad de las articulaciones ($p=0.012$), pleuritis ($p=0.002$), efusión pleural ($p=0.049$), y alopecia ($p=0.040$) se asociaron a una menor supervivencia. La anemia, leucopenia y linfopenia no se encontró relación sin embargo la trombocitopenia se asoció con una menor supervivencia de los pacientes ($p=0.006$)

Tabla 31. Tabla cruzada entre el tratamiento y supervivencia

Factor	Fallecidos n = 6		Vivos n = 85		p
	No.	(%)	No.	(%)	
AINEs	4	66.6%	68	80%	0.437
antimaláricos	6	100%	79	92.9%	0.539
azatioprina	0	0%	18	21.1%	0.208
ciclofosfamida	4	66.6%	34	40%	0.180
metrotexato	1	16.6%	17	20%	0.843



Micofenolato mofetil	4	66.6%	34	40%	0.201
corticoides	6	100%	75	88%	0.353
Pulsos de metilprednisolona	6	100%	46	54.1%	0.028
Otro tratamiento	4	66.6%	41	48.2%	0.747

En la tabla 31 se observa que dentro del tratamiento el que se encontró relación estadísticamente significativa con la supervivencia fueron los pulsos de metilprednisolona ($p=0.028$)

Tabla 32. Tabla cruzada entre exámenes de laboratorio y supervivencia

Factor	Fallecidos n = 6		Vivos n = 85		p
	No.	(%)	No.	(%)	
ANCA	0	0%	7	8.2%	0.464
ANA	2	33.3%	50	58.8%	0.223
Hipocomplementemia	5	83.3%	55	64.7%	0.352
AC ANTIFOSFOLIPIDICO	0	0%	9	10.5%	0.401
FR	2	33.3%	7	8.23%	0.047

En la tabla 32 se observa que dentro de los exámenes de laboratorio el que se encontró relación estadísticamente significativa con la supervivencia fue el análisis de factor reumatoideo. ($p=0.047$)



CAPITULO V: DISCUSIÓN

5.1.DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS MÁS RELEVANTES Y

SIGNIFICATIVOS

Dentro de los hallazgos donde se encontraron relaciones estadísticamente significativas fueron:

- La infección por COVID 19 como variable ambiental que al estar presente concomitantemente con LES, dichos pacientes tienen una mayor progresión de la enfermedad.
- La presencia de malestar general, Comorbilidades Urinarias como una variable dependiente de LES, viéndose que su presencia se asoció a una menor progresión de la enfermedad.
- La presencia de Síndrome de Raynaud, Pleuritis, trombosis venosa profunda, proteinuria, hematuria, cilindros celulares, Síndrome Nefrótico con una mayor progresión de la enfermedad.

Con respecto al análisis de supervivencia se encontró un 3% de mortalidad entre los 0 a 10 años de su diagnóstico, 10% de mortalidad entre los 10 a 20 años, 18% de mortalidad entre los 20 y 30 años de su diagnóstico y 100% de mortalidad con más 30 años de su diagnóstico. La primera causa de muerte fueron las infecciones teniendo una relación estadísticamente significativa.

Con respecto a las variables clínicas y supervivencia se evidencia, que los pacientes que presentaron Pleuritis; efusión pleural, Nefropatía terminal; trombocitopenia,, Deformidad de articulaciones, alopecia y esplenomegalia se asociaron a una menor supervivencia; todas ellas teniendo una relación estadísticamente significativa.



5.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones que se encontró en el presente estudio fueron: dificultad de la recolección de datos consecuente de la letra ilegible de las historias clínicas del Hospital Regional del Cusco y falta de información o historia clínica incompleta del hospital Adolfo Guevara Velasco. Además, que se evidencia fallo en la codificación de cie 10, y por tal motivo dificultad en la identificación de los pacientes con LES.

Con respecto al tiempo de nuestro estudio, este abarco la época de emergencia sanitaria por COVID-19 donde la principal dificultad fue la falta de atención de forma presencial y también el miedo de acudir al hospital por el paciente, resultando de atenciones vacías y dificultad en la adherencia al tratamiento.

5.3.COMPARACIÓN CRÍTICA CON LA LITERATURA EXISTENTE

Rúa-Figueroa I, Richi (2015) (7) dice que el análisis, ajustado por sexo, edad al momento del diagnóstico y duración de la enfermedad, reveló que la mayor actividad de la enfermedad, el daño y el índice de gravedad del LES se asocian, resultados que en nuestro estudio no se encontraron asociación con la progresión. Probablemente la causa sea la poca cantidad de pacientes implicados en nuestro estudio.

Según Caspito Guevara (2015) (10), el 72,9% presentaron comorbilidades, así mismo el 45,7% tiene comorbilidades múltiples. Las comorbilidades más frecuentes fueron las infecciones, dentro de ellas las genitourinarias, seguidas de la lesión por corticoides con un 24,3% y la HTA con un 17,1%. Predominó el sexo femenino tanto en el diagnóstico de LES como en las comorbilidades. Los pacientes con edades 18-34 años presentaron mayor comorbilidad. En nuestro estudio el 100% de los pacientes presento alguna comorbilidad, siendo la más frecuente las infecciosas (más genitourinarias) con predominando en sexo femenino, y en segundo lugar las cardiovasculares. La



predominancia de las infecciones de vías urinarias lo podemos explicar debido a que parte del tratamiento usado son los corticoides los cuales afectan la inmunidad, así mismo sabemos que los pacientes que presentan actividad de la enfermedad se hospitalizan para recibir pulsos de ciclofosfamida y corticoides los cuales igualmente afectan la inmunidad, motivo por el cual conlleva a la predilección de infecciones.

Zúñiga A. (2017) (15) con 48 pacientes en su totalidad, de Mujeres (87,50%), edad media al diagnóstico 31 años. El 79,17% no tenía antecedentes médicos. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron artritis, sinovitis y/o artralgia (97,9%), exantema asociado a fotosensibilidad lúpica (75%) y úlceras orales o nasales (70,8%). En contraste con nuestros resultados, donde la edad media 33.2 años y dentro de las manifestaciones clínicas de la evolución tenemos las más frecuentes con 90% las manifestaciones renales, 85% las manifestaciones neuropsiquiátricas y cutáneo-mucosas, hematológicas y síntomas constitucionales con 75%, articulares en 60%, musculoesqueléticas en 45%, pulmonares 40%, gastrointestinales 35%, cardiovasculares 25% y oculares en 15%.

Sobre progresión:

Sobre la progresión del LES, Morbilidad y mortalidad en el LES Cervera R, Khamashta MA, Font J. Se describe que factores como la enfermedad renal, un puntaje mayor de actividad de la enfermedad, están asociados a un mal pronóstico del LES. En nuestro trabajo variables pertinentes a un puntaje mayor de la actividad de la Enfermedad como el síndrome de Raynaud; pleuritis, Proteinuria, hematuria, Síndrome Nefrótico, cilindros celulares, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia presencia de nefropatía terminal, artralgias, ANA positivo, uso de AINEs, se asocian con estadística significativa a una mayor progresión de la enfermedad, y por lo tanto al igual que el estudio a una mayor morbilidad y mortalidad.



La presencia de manifestaciones hematológicas y serositis está asociada a mal pronóstico de la enfermedad, debido a que presenta una mayor actividad, lo cual se ha constatado en la recolección de datos.(41)

Sobre la asociación de COVID 19 y LES, Mageau, A., Papo, T., Ruckly (2022) se evidenció que los pacientes diagnosticados con LES y una comorbilidad como la nefropatía tuvieron mayor riesgo de fallecer (75% vs. 15.8%). Se observó mayor grado de hospitalización en los pacientes con tratamiento de corticoides al momento de desarrollar la Infección por COVID 19, En nuestro caso, los pacientes que desarrollaron la infección por COVID tuvieron una mayor progresión y morbilidad del LES, siendo dicha progresión estadísticamente significativa. Dichos resultados concuerdan con la literatura que indica una presencia de mayor morbilidad y mortalidad debido al estadio inflamatorio sistémico que produce la enfermedad concomitantemente al LES en dichos pacientes.

Sobre supervivencia:

La mortalidad obtenida en nuestro estudio es similar a estudios de los cuales varían entre 6.8 a 20.2%. la supervivencia obtenida en nuestra investigación a los 10, 20 y 30 años después de realizado el diagnóstico fueron 90, 82 y 0%.

La causa más común de muerte en nuestro estudio son las infecciones sobre todo las ITUs. Parte del tratamiento, como observamos en nuestros pacientes, recibieron terapia inmunosupresora y corticoides los cuales bajan la inmunidad, hecho por el cual podría explicar la presencia de infecciones, además que la propia actividad de LES influiría en la inmunidad, en todos los pacientes cuya causa básica fueron las infecciones también coexistía la actividad lúpica, situación muy frecuente en los hospitales. Como observamos en nuestro estudio fue la segunda causa de muerte la actividad lúpica y como tercera causa



el COVID, se evidencian estudios donde el COVID produce un mayor deterioro de la enfermedad y por tal motivo causa de muerte de nuestros pacientes (16,42).

Se evidencio además que la nefropatía terminal influiría en la supervivencia de nuestros pacientes, estudios demuestran que la nefropatía terminal es una causa importante de muerte de los pacientes lúpicos(11).

La trombocitopenia se evidencio que influye en la supervivencia de nuestros pacientes como así lo demuestra diversos estudios como lo indica Fayyaz et al (45), el cual podríamos hallar motivo por la asociación del LES con el síndrome antifosfolipídico. Algunos aseveran que la presencia de trombocitopenia es un signo de hemorragia alveolar difusa el cual se halla en varios pacientes la asociación con nefritis lúpica (46)

Como hallazgos aditivos se evidencio que la pleuritis, efusión pleural y la esplenomegalia, se asociaban a una menor supervivencia, esto es debido por la actividad de la enfermedad.

Dentro del tratamiento se evidenció que los pulsos de metilprednisolona, que se indica como terapia y es parte de terapia de alta dosis de corticoides se asociaría a una menor supervivencia de nuestros pacientes, hecho que se ve relevado en la teoría de que bajaría la inmunidad y predispondría a infecciones, las cuales como ya explicamos fue la primera causa de muerte. Según estudio de Nacach et al.(47) se observó que los pacientes con LES que recibieron tratamiento con prednisona a largo plazo tenían un riesgo significativo de morbilidad debido al daño orgánico permanente, especialmente aquellos que recibieron dosis altas de corticoides.

De manera interesante, varios exámenes inmunológicos como la hipocomplementemia se asociaron de forma significativa en diversos estudios como el de Wade et al (48), en contraparte con nuestro estudio la única asociación significativa, en cuanto a exámenes



de laboratorio, fue Factor reumatoide positivo. En el estudio de Fedrigo et al (49) se encontró que pacientes que tuvieron LES con FR positivo presentan una protección con la presentación de glomerulonefritis, en contraparte con nuestro estudio donde evidencia menos supervivencia frente al FR positivo, se requieren mayores estudios para poder evidenciar la asociación negativa o positiva con la supervivencia.

5.4. IMPLICANCIAS DEL ESTUDIO

- Minimizar el impacto que pueda causar la enfermedad sobre la calidad de vida y encontrar mejores opciones de tratamiento a largo plazo para pacientes con lupus. Y tener una base de datos lista y útil para investigaciones posteriores.
- Proporcionar nuevos conocimientos sobre el comportamiento de la enfermedad de pacientes lúpicos según la supervivencia y progresión demostrada, el cual nos podría dar una diferencia en la sobrevida de nuestros pacientes con relación a los estudios internacionales dejando una nueva base de datos en la Ciudad del Cusco, debido a que no existen estudios anteriores en nuestra Región.



CONCLUSIONES:

- Los pacientes de sexo femenino representan el 91% de la población total estudiada.
- Las principales comorbilidades son las infecciones y dentro de ellas las más frecuentes son las de origen de vías urinarias.
- La primera causa de muerte son las infecciones.
- El tipo más frecuente de Nefritis lúpica fue el tipo IV con un 57% de las biopsias realizadas en ambos hospitales.
- El promedio de la puntuación SLEDAI fue de 11
- La terapia mas utilizada han sido los antimaláricos, seguido de los corticoides y AINEs.
- Las variables clínicas como, malestar general, Síndrome de Raynaud, Malestar General, Comorbilidades Urinarias, Pleuritis, trombosis venosa profunda, proteinuria, hematuria, artralgias, Nefropatía Terminal se asociaron a una mayor progresión de la enfermedad.
- Las variables laboratoriales, cilindros celulares, leucopenia, trombocitopenia, ANA se asociaron a una mayor progresión de la enfermedad.
- La variable ambiental (Infección por COVID 19), se asoció a una mayor progresión y menor supervivencia en los pacientes con LES.
- La mortalidad entre los 0 a 10 años de su diagnóstico fue del 3%, entre los 10 a 20 años fue 10%, entre los 20 y 30 años de su diagnóstico fue 18% y más de 30 años de su diagnóstico fue un 100% de mortalidad. La edad de supervivencia fue de 10 a 30 años.



- Las manifestaciones clínicas como pleuritis, Efusión pleural, Nefropatía terminal, trombocitopenia, linfadenopatía, esplenomegalia y la deformidad de articulaciones se asociaron a una menor supervivencia de la enfermedad
- Dentro de las manifestaciones laboratoriales el FR positivo se asoció a una menor supervivencia
- Dentro del tratamiento los pulsos de metilprednisolona se asociaron a una menor supervivencia en los pacientes con LES.
- Los pacientes del HAGV, se asociaron a mayor progresión y actividad de la enfermedad.



RECOMENDACIONES

PARA LAS UNIVERSIDADES

1. El rector incentive a las sociedades de investigación para la creación de nuevos trabajos de investigación referidos a lupus eritematoso sistémico, mediante asignación de presupuesto dedicado o concursos académicos sobre el tema.

PARA LOS HOSPITALES

2. Como centro de atención a los pacientes y formación de futuros profesionales de salud, el director tiene la obligación de incentivar nuevas investigaciones y junto al personal asistencial la educación de los pacientes con respecto a la enfermedad, y servir como referencia para la práctica clínica diaria en los Hospitales en Cusco.
3. Se recomienda al director del HAGV, tomar mayores medidas para controlar actividad lúpica, mediante controles completos y mejorar el seguimiento de los pacientes que forman parte de su población.
4. Se recomienda al director del HRC implementar los laboratorios del hospital con los reactivos pertinentes a pruebas específicas del LES, para su mejor control y disminución de la morbilidad en esos pacientes.

PARA LOS PROFESIONALES DE SALUD

5. Se recomienda al Médico y personal asistencial poner mayor atención en las variables estadísticamente significativas asociadas a una mayor progresión y menor supervivencia mediante un tratamiento dirigido para frenar la evolución de la enfermedad.



PARA LA SOCIEDAD

6. Se recomienda a las autoridades regionales realizar actividades relacionadas a la difusión del conocimiento sobre la enfermedad y sus complicaciones sobre todo a los pacientes diagnosticados y acudir oportunamente a sus Centros de Salud.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 de noviembre de 2017;56(11):1945-61.
2. Datos y estadísticas sobre el lupus | Lupus Foundation of America [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.lupus.org/es/resources/datos-y-estadisticas-sobre-el-lupus>
3. Cmp.org.pe. (2017). Unas 16,000 personas padecen lupus en el Perú y el 90% son mujeres – Colegio Médico del Perú – Consejo Nacional. [online] Available at: <https://cmp.org.pe/unas-16000-personas-padecen-lupus-peru-90-son-mujeres/> [Accessed 20 Sep. 2017].
4. Elfving P, Kariniemi S, Kautiainen H, Virta LJ, Kaipainen-Seppänen O, Puolakka K. Mortality in SLE patients compared with population controls in Finland in years 2000-2015. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 de septiembre de 2021;60(9):4238-44.
5. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo-Izquierdo M, Loza E, García de Yébenes MJ, et al. Registro nacional de pacientes con lupus eritematoso sistémico de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología. *Reumatol Clínica*. 1 de enero de 2014;10(1):17-24.
6. Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillemín F, et al. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev*. junio de 2014;13(6):621-9.
7. Rúa-Figueroa Í, Richi P, López-Longo FJ, Galindo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al. Comprehensive Description of Clinical Characteristics of a Large Systemic Lupus Erythematosus Cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) With Emphasis on Complete Versus Incomplete Lupus Differences. *Medicine (Baltimore)*. 9 de enero de 2015;94(1):e267.
8. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G, Magder LS, Petri MA, Pons-Estel BA, et al. The American College of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus*. 2014;23(1):3-9.
9. Estévez del Toro M, Chico Capote A, Jiménez Paneque R, Marin Gil JM, Castell Perez C, Kokuina E. Supervivencia en pacientes cubanos con lupus eritematoso sistémico: influencia de las características iniciales de la enfermedad. *Rev Cuba Med*. septiembre de 2008;47(3):0-0.
10. Caspito Guevara LA. Comorbilidades en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. Hospital Regional Docente de Trujillo – Perú. Univ Nac Trujillo [Internet]. 2015 [citado 3 de septiembre de 2022]; Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/5017>
11. Pacheco JH, Yañez GV, Perez VG, Holguin MD. NEFRITIS LUPICA SILENTE: ESTUDIO CLINICO; 1992-2004. *Rev MEDICA CARRIONICA*



- [Internet]. 28 de mayo de 2016 [citado 3 de septiembre de 2022];1(2). Disponible en: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/77>
12. Choque Chávez FD, Huamaní Fuente FJ. Factores de riesgo asociados a la sobrevida renal en pacientes con nefritis lúpica clase III y IV en Lima. Univ Peru Cienc Apl UPC [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 3 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/621426>
 13. Sandino López S| MA. Manifestaciones pulmonares y sus factores asociados, en pacientes con lupus erimatosos sistémico en el Hospital Escuela Doctor Roberto Calderón Gutiérrez, de Julio del 2014 a Junio del 2016. UNAN, Managua; 2017.
 14. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Donn R, Bae SC, et al. Impact of early disease factors on metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 1 de agosto de 2015;74(8):1530-6.
 15. Zúñiga Jara AJ. Perfil clínico y de laboratorio en el momento del diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. Hospital Lorena - Cusco - 2014-2016. Univ Andina Cusco [Internet]. 21 de agosto de 2017 [citado 3 de septiembre de 2022]; Disponible en: <http://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20.500.12557/852>
 16. Mageau A, Papo T, Ruckly S, Strukov A, van Gysel D, Sacre K, et al. Survival after COVID-19-associated organ failure among inpatients with systemic lupus erythematosus in France: a nationwide study. *Ann Rheum Dis*. abril de 2022;81(4):569-74.
 17. Bernuy Pérez SL, Rivera Napanca MC, Salazar Lizárraga CL. Índice de masa corporal asociado al daño en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Nivel IV Guillermo Almenara Irigoyen durante los años 2012- 2015. Univ Peru Cienc Apl UPC [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 3 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://repositorioacademico.upc.edu.pe/handle/10757/621324>
 18. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Rev Med E Investig*. 1 de enero de 2013;1(1):8-16.
 19. Harrison. Principios de medicina interna - 19 Edición, volumen 2 | Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo | download [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://ms.b-ok.lat/book/2823176/86c1aa?dsource=recommend>
 20. Wu G, Jia X, Gao D, Zhao Z. Survival rates and risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients in a Chinese center. *Clin Rheumatol*. 1 de julio de 2014;33(7):947-53.
 21. Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. *Arthritis Rheum*. enero de 1982;25(1):55-60.



22. Mazur-Nicorici L, Sadovici-Bobeica V, Garabajiu M, Mazur M. Therapeutic adherence in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rom J Intern Med.* 1 de junio de 2018;56(2):109-15.
23. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev.* mayo de 2013;12(7):784-91.
24. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 8 de mayo de 2017;12(5):825-35.
25. Parikh SV, Alvarado A, Malvar A, Rovin BH. The Kidney Biopsy in Lupus Nephritis: Past, Present, and Future. *Semin Nephrol.* septiembre de 2015;35(5):465-77.
26. Austin HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med.* septiembre de 1983;75(3):382-91.
27. Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, AlOudah N, Alwakeel J, ullah A, et al. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* abril de 2012;27(4):1472-8.
28. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev.* abril de 2021;20(4):102780.
29. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* febrero de 2014;40(1):51-60.
30. Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, Ioannidis G, Denburg JA, Adachi JD, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* octubre de 2014;23(11):1156-63.
31. Barile-Fabris L, Hernández-Cabrera MF, Barragan-Garfias JA. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(9):440.
32. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P, Bové A, Delgado G, et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore).* marzo de 2006;85(2):95-104.
33. Lim W. Thrombotic risk in the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost.* octubre de 2014;40(7):741-6.
34. Hughes GRV. Hughes syndrome/APS. 30 years on, what have we learnt? Opening talk at the 14th International Congress on antiphospholipid antibodies Rio de Janeiro, October 2013. *Lupus.* abril de 2014;23(4):400-6.



35. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 28 de junio de 2010;16(24):2971-7.
36. Feldman CH, Hiraki LT, Winkelmayr WC, Marty FM, Franklin JM, Kim SC, et al. Serious infections among adult Medicaid beneficiaries with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. junio de 2015;67(6):1577-85.
37. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. diciembre de 2018;14(12):1043-53.
38. Thoutam S. A BRIEF INTRODUCTION TO SURVIVAL ANALYSIS. 2018 feb.
39. Yen EY, Singh RR. Brief Report: Lupus-An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000-2015. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. agosto de 2018;70(8):1251-5.
40. 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 manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. septiembre de 2003;82(5):299-308.
41. Coronado-Alvarado CD, Gámez-Saiz IL, Sotelo-Cruz N, Coronado-Alvarado CD, Gámez-Saiz IL, Sotelo-Cruz N. Características clínicas y comorbilidades de pacientes con lupus eritematoso sistémico en niños y adultos. *Acta Pediátrica México*. febrero de 2018;39(1):1-12.
42. Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Transl Res*. 1 de junio de 2021;232:13-36.
43. Novedades de Excel 2021 para Windows [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://support.microsoft.com/es-es/office/novedades-de-excel-2021-para-windows-f953fe71-8f85-4423-bef9-8a195c7a1100>
44. SPSS Software [Internet]. 2022 [citado 7 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>
45. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000078.
46. Al-Adhoubi NK, Bystrom J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. *Lupus*. abril de 2020;29(4):355-63.



47. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* agosto de 2000;43(8):1801-8.
48. Wade S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* septiembre de 2007;46(9):1487-91.
49. Fedrigo A, Dos Santos T a. FG, Nisihara R, Skare T. The lupus patient with positive rheumatoid factor. *Lupus.* julio de 2018;27(8):1368-73.



INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hospital Regional del Cusco Hospital Adolfo Guevara Velasco

Fecha de nacimiento ___/___/___ Sexo M F Provincia _____

Grado de instrucción: analfabeta inicial/Primaria Secundaria superior técnica superior universitaria

Primeras evidencias de LES

Edad de inicio de síntomas edad de diagnóstico tiempo transcurrido (meses)

Clínica inicial no SLICC y su presencia (meses)

- Fiebre meses
- Malestar general meses
- Fenómeno de Raynaud meses
- Prurito meses
- Otros: _____

Comorbilidades

- | | | | | |
|--|--|---|---|--|
| Infecciosas <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Respiratorios
<input type="checkbox"/> Vías urinarias
<input type="checkbox"/> Cutáneas
<input type="checkbox"/> Otras _____ | Cardiovasculares <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> HTA
<input type="checkbox"/> IAM
<input type="checkbox"/> ACV
<input type="checkbox"/> Tabaquismo
<input type="checkbox"/> Dislipidemias
<input type="checkbox"/> Otras _____ | Endocrinas <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> DM
<input type="checkbox"/> Hipotiroidismo
<input type="checkbox"/> Otras _____ | Embarazo <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Preclamsia/Eclampsia
<input type="checkbox"/> Nacimiento pretermino
<input type="checkbox"/> Abortos
<input type="checkbox"/> Embarazo reciente
fecha de ultimo parto _____/_____/_____ | Otras <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> alergias
<input type="checkbox"/> cancer
<input type="checkbox"/> enf. Inmunologicas
<input type="checkbox"/> Infeccion por COVID-19 |
|--|--|---|---|--|

Criterios de clasificación de SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)

Criterios clínicos		Si	No
1.- <u>Lupus cutáneo agudo</u>	- Rash malar lúpico - Lupus bulloso - Variante lúpica de la necrolisis epidérmica tóxica - Rash lúpico maculopapular - Rash lúpico fotosensible		
	Lupus cutáneo subagudo (forma psoriasiforme y/o lesiones anulares policíclicas o telangiectasias)		
2.- <u>Lupus cutáneo crónico</u>	- Rash discoide clásico - Lupus hipertrófico - Paniculitis lúpica - Lupus mucoso - Lupus eritematoso tumídus - Sabañones lúpicos - Overlap entre lupus discoide y liquen plano		
3.- <u>Úlceras orales/nasales</u>			
4.- <u>Alopecia no cicatricial</u>			
5.- <u>Sinovitis</u>			
6.- <u>Serositis</u>			
7.- <u>Nefropatía lúpica</u>			
8.- <u>Neurolupus</u>	- Convulsiones - Psicosis - Mononeuritis múltiple - Mielitis - Neuropatía periférica o cranial - Estado confusional agudo		
9.- <u>Anemia hemolítica</u>			
10.- Leucopenia < 4.000/mm ³ - Linfopenia < 1.000/mm ³			
11.- <u>Trombocitopenia</u> < 100.000/mm ³			
Criterios Inmunológicos		Si	No
12.- ANA positivo			
13.- <u>Anti-DNA</u> s positivo			
14.- <u>Anti-Sm</u> positivo			
15.- <u>Anticuerpos antifosfolípido</u> positivos			
16.- Hipocomplementemia	- C3 bajo - C4 bajo		
17.- Test de Coombs directo positivo			



síntomas Constitucionales
 Fiebre
 Pérdida de peso
 Fatiga
 Malestar general
 cutáneo – Mucoso
 Fotosensibilidad
 Ulceras Orales
 Eritema Malar
 Alopecia
 Eritema Discoide
 Urticaria

Musculoesqueléticos
 Mialgias
 Miopatía
 Osteopenia
 Osteoporosis
 Renales
 Proteinuria
 Hematuria
 Cilindros celulares
 Sd. Nefrotico
 Biopsia (estadio)
 Nefropatia Terminal

neuropsiquiátricos
 Cefalea
 Convulsiones
 Neuropatia
 hematológicos
 Anemia
 Leucopenia
 Linfopenia
 PTI
 Trombocitopenia
 Linfadenopatías
 Esplenomegalia

pulmonares
 neumonitis
 Pleuritis
 Derrame pleural
 Cardiovasculares
 Pericarditis
 Endocarditis
 Miocarditis
 Oculares
 Sd. Sjögren
 Epiescleritis
 Conjuntivitis

Gastrointestinales
 inespecificas (GI)
 transaminasemia
 Trombosis Venosa
 Trombosis Arterial
 Vasculitis

Articulares: Artralgias Poliartritis Deformidad de las manos

Pruebas inmunológicas

ANCA's FR

Tratamiento actual

AINEs Azatioprina Micofenolato de mofetil Antimalarico
 Ciclofosfamida Terapia biológica Metotrexate

Corticoide.
 Pulsos de metilprednisolona Dosis alta Dosis baja

Duración del tratamiento _____ días meses Años

Fecha de defunción ___/___/___

Causa de muerte: Infección Actividad de LES Enfermedad cardiovascular Otros _____

Grado de actividad de LES (SELENA- SLEDAI)

Puntuación	Inicio / /	Final / /	Descriptor
8			Convulsiones
8			Psicosis
8			Evento vascular cerebral
8			mononeuritis
8			Myelitis
8			Síndrome organico cerebral
6			Trastorno renal
4			Vasculitis
3			Hemolysis: trombocitopenia
3			Miositis
2			Artritis
2			Afeccion cutanea
2			Serositis
1			Fiebre, fatiga
1			Leucopenia, linfopenia
PUNTUACIÓN TOTAL			<i>LES activo: > 9: cuando el medico evalúa al paciente >7: cuando el medico evalúa la historia clínica</i>



VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS

HOJA DE PREGUNTAS PARA LA EVALUACIÓN

PREGUNTAS	ESCALA				
	1	2	3	4	5
1. ¿Considera Ud. que los ítems del instrumento miden lo que se pretende medir?				✓	
2. ¿Considera Ud. que la cantidad de ítems registrados en esta versión son suficientes para tener una comprensión de la materia de estudio?				✓	
3. ¿Considera Ud. que los ítems contenidos en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?				✓	
4. ¿Considera Ud. que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares obtendríamos también datos similares?			✓		
5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos, propios de la variable de estudio?					✓
6. ¿Considera Ud. que todos y cada uno de los ítems contenidos en este instrumento tienen los mismos objetivos?				✓	
7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro, sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?				✓	
8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?				✓	
9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetos materia de estudio?				✓	
10. ¿Que aspectos habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o que aspectos habría que suprimir?	✱				

Wanda Thongzhi Quispe Rojas Wanda Thongzhi Quispe Rojas REUMATÓLOGA C.M.P. 48350 R.N.E. 29317		18/04/18
NOMBRE Y APELLIDOS	FIRMA Y SELLO	FECHA

✱ Se hicieron varias observaciones a la forma de la encuesta que deberían ser resueltas.
Entre las más relevantes están:

- Incluir todos los criterios SLICC en un solo grupo
- Definir tiempo de supervivencia en rangos más amplios p.gm. 0-12m y 1 a 5 años y > 5a.
- Incluir factores de riesgo: Obstrucción reciente, corrigidos en ítem aparte.



HOJA DE PREGUNTAS PARA LA EVALUACIÓN


PREGUNTAS	ESCALA				
	1	2	3	4	5
1. ¿Considera Ud. que los ítems del instrumento miden lo que se pretende medir?					✓
2. ¿Considera Ud. que la cantidad de ítems registrados en esta versión son suficientes para tener una comprensión de la materia de estudio?					✓
3. ¿Considera Ud. que los ítems contenidos en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?					✓
4. ¿Considera Ud. que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares obtendríamos también datos similares?					✓
5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos, propios de la variable de estudio?				✓	
6. ¿Considera Ud. que todos y cada uno de los ítems contenidos en este instrumento tienen los mismos objetivos?					✓
7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro, sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?				✓	
8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?				✓	
9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetos materia de estudio?					✓
10. ¿Que aspectos habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o que aspectos habría que suprimir?	Clasificación S2ICC 2012				

 MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL ANTONIO LORENA DEPARTAMENTO DE MEDICINA <i>Jose Domingo Nieto Muriel</i> JOSE DOMINGO NIETO MURIEL MEDICO REUMATOLOGO CMP. 29783 RNE: 29156	 MINISTERIO DE SALUD HOSPITAL ANTONIO LORENA DEPARTAMENTO DE MEDICINA <i>Jose Domingo Nieto Muriel</i> JOSE DOMINGO NIETO MURIEL MEDICO REUMATOLOGO CMP. 29783 RNE: 29156	18 ABR. 2018
NOMBRE Y APELLIDOS	FIRMA Y SELLO	FECHA



HOJA DE PREGUNTAS PARA LA EVALUACIÓN


PREGUNTAS	ESCALA				
	1	2	3	4	5
1. ¿Considera Ud. que los ítems del instrumento miden lo que se pretende medir?					X
2. ¿Considera Ud. que la cantidad de ítems registrados en esta versión son suficientes para tener una comprensión de la materia de estudio?				X	
3. ¿Considera Ud. que los ítems contenidos en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?				X	
4. ¿Considera Ud. que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares obtendríamos también datos similares?					X
5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos, propios de la variable de estudio?				X	
6. ¿Considera Ud. que todos y cada uno de los ítems contenidos en este instrumento tienen los mismos objetivos?					X
7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro, sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?				X	
8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?				X	
9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetos materia de estudio?				X	
10. ¿Que aspectos habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o que aspectos habría que suprimir?					

 Dr. Henry J. Pérez Sierra <small>MEDICO CIRUJANO - NEFRÓLOGO C.O.P. 34553 RNE: 27097</small>		25/08/2016
NOMBRE Y APELLIDOS	FIRMA Y SELLO	FECHA



HOJA DE PREGUNTAS PARA LA EVALUACIÓN

PREGUNTAS	ESCALA				
	1	2	3	4	5
1. ¿Considera Ud. que los ítems del instrumento miden lo que se pretende medir?				X	
2. ¿Considera Ud. que la cantidad de ítems registrados en esta versión son suficientes para tener una comprensión de la materia de estudio?					X
3. ¿Considera Ud. que los ítems contenidos en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?					X
4. ¿Considera Ud. que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares obtendríamos también datos similares?				X	
5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos, propios de la variable de estudio?			X		
6. ¿Considera Ud. que todos y cada uno de los ítems contenidos en este instrumento tienen los mismos objetivos?				X	
7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro, sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?					X
8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?				X	
9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetos materia de estudio?				X	
10. ¿Qué aspectos habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o que aspectos habría que suprimir?					

 Manuel Mantova Lizárraga M.D. ESP. EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES CNP. 20884 RNE. 13117		26/05/21
NOMBRE Y APELLIDOS	FIRMA Y SELLO	FECHA



HOJA DE PREGUNTAS PARA LA EVALUACIÓN

PREGUNTAS	ESCALA				
	1	2	3	4	5
1. ¿Considera Ud. que los ítems del instrumento miden lo que se pretende medir?			X		
2. ¿Considera Ud. que la cantidad de ítems registrados en esta versión son suficientes para tener una comprensión de la materia de estudio?					X
3. ¿Considera Ud. que los ítems contenidos en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?					X
4. ¿Considera Ud. que si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares obtendríamos también datos similares?			X		
5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos, propios de la variable de estudio?			X		
6. ¿Considera Ud. que todos y cada uno de los ítems contenidos en este instrumento tienen los mismos objetivos?					X
7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en este instrumento es claro, sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?					X
8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?					X
9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetos materia de estudio?					X
10. ¿Qué aspectos habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o que aspectos habría que suprimir?					

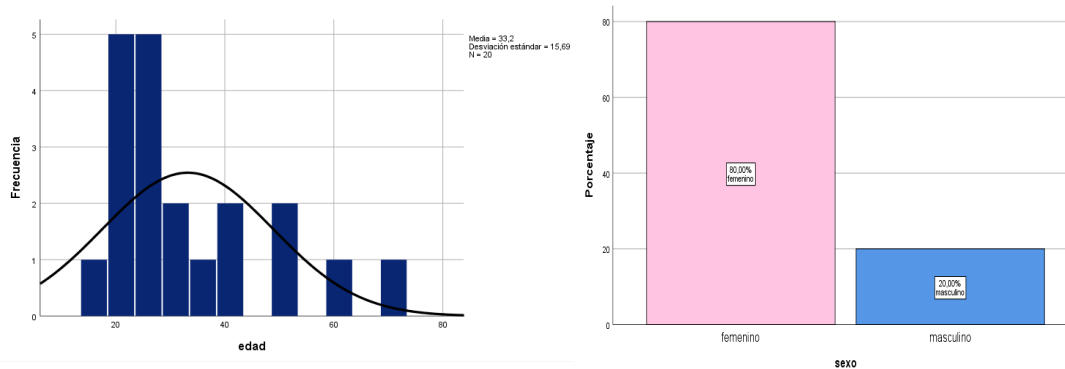
<p><i>Cesar Hugo Morán Bobadilla</i></p>		<p>26-05-2021</p>
NOMBRE Y APELLIDOS	FIRMA Y SELLO	FECHA



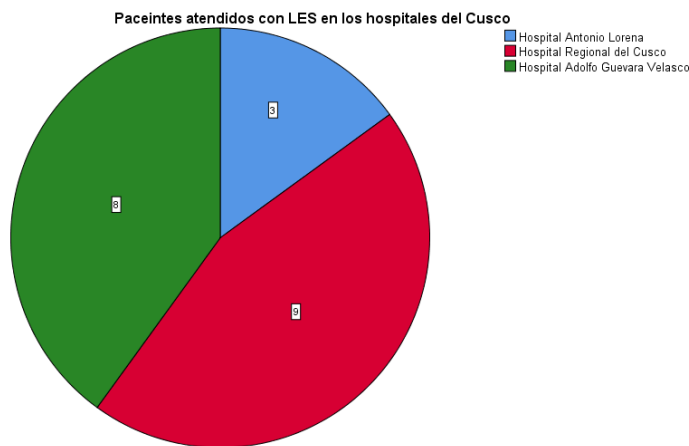
PRUEBA PILOTO

Se realizó una prueba piloto con 21 pacientes de los distintos hospitales (Hospital Regional del Cusco, Hospital Antonio Lorena y Hospital Adolfo Guevara Astete), utilizando el cuestionario.

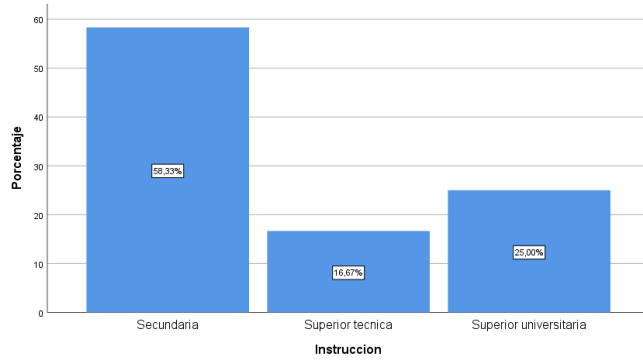
RESULTADOS PRUEBA PILOTO



Del total de pacientes lupicos (N=20) la mediana de edad fue 33,2 años, donde 80% (n=16) fueron mujeres y 20% (n=4) varones.



Del total de pacientes lupicos (N=20), 8 pacientes son atendidos del Hospital Adolfo Guevara Velasco, 9 del Hospital regional del Cusco, y 3 del Hospital Antonio Lorena.



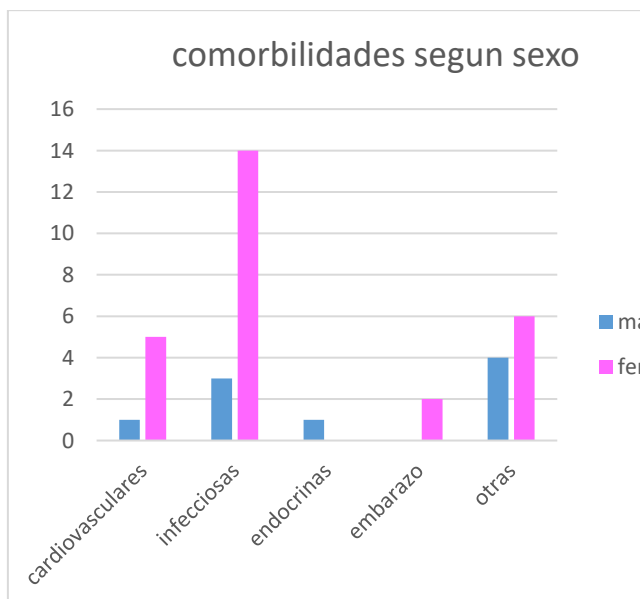
Del total de pacientes lúpicos (N=20), el 58.33% son de educación secundaria, el 16.67% son de educación superior técnica y 25% superior universitaria. Siendo la mayoría teniendo estudios hasta secundaria.

Primeras evidencias de LES

		#casos	Porcentaje de casos
clínica NO SLICC	Fiebre	5	31,3%
	Malestar general	9	56,3%
	Fenómeno de Raynaud	2	12,5%
	Prurito	1	6,3%
	otros	10	62,5%

Dentro de las primeras evidencias del LES, la clínica no SLICC, lo más frecuente fue otras manifestaciones no SLICC con 62,5%, seguido de malestar general en 56,3%, fiebre 31,3%, fenómeno de raynaud 12,5% y por último prurito 6,3%.

Comorbilidades



Comorbilidades

	N	Porcentaje
cardiovasculares	6	30,0%
infecciosas	17	85,0%
endocrinas	1	5,0%
embarazo	2	10,0%
otras	7	35,0%



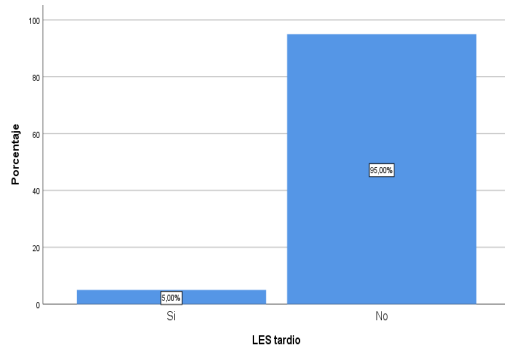
Comorbilidades

		#casos	Porcentaje de casos
infecciosas	Gastrointestinales	3	17,6%
	Cutáneas	1	5,9%
	Vías Respiratorias	6	35,3%
	Vías Urinarias	15	88,2%
	Otros	3	17,6%

El 100% (N=20) presentaron alguna comorbilidad, con más frecuencia las infecciosas con 85% (n=17) predominando en sexo femenino, seguido de comorbilidades cardiovasculares en 30% siendo en su totalidad la presencia de HTA, luego como otras comorbilidades (cáncer, enfermedad inmunológica, alergias) en 35%, el embarazo en 2 mujeres y finalmente las endocrinas en 5% (n=1).

Dentro de las infecciosas las más prevalentes fueron infecciones de vías urinarias (ITU) con 88,2% (n=15), infecciones de vías respiratorias 35,3% (n=6), infecciones gastrointestinales y otras con 17,6% (n=3) e infecciones cutáneas con 5,9% (n=1).

LES tardío



LES tardío según sexo

		sexo		Total
		femenino	masculino	
LEStardío	Si	1	0	1
	No	15	4	19
Total		16	4	20

La presentación de LES tardío fue 5% (n=1), siendo paciente mujer.

Manifestaciones clínicas durante la evaluación.

	Casos	
sintomas constitucionales	15	75,0%
musculoesqueleticos	9	45,0%



neuropsiquiatricos	17	85,0%
pulmonares	8	40,0%
Gastrointstinales	7	35,0%
arteriales	0	0,0%
cutaneo - mucoso	17	85,0%
renales	18	90,0%
hematologicos	15	75,0%
cardiovasculares	5	25,0%
oculares	3	15,0%
articulares	12	60,0%

Dentro de las manifestaciones clínicas de la evolución tenemos las más frecuentes con 90% las manifestaciones renales, 85% las manifestaciones neuropsiquiatricas y cutáneo-mucosas, hematológicas y síntomas constitucionales con 75%, articulares en 60%, musculoesqueleticas en 45%, pulmonares 40%, gastrointestinales 35%, cardiovasculares 25% y oculares en 15%.

tratamiento según sexo en pacientes lupicos

tratamiento		sexo		Total
		femenino	masculino	
AINES		5	1	6
Antimalarico		14	3	17
azatriopina		0	1	1
ciclofosfamida		2	0	2
metrotexate		2	0	2
micofenolatomofetilo		2	2	4
corticoides		15	4	19
Total		16	4	20

Los corticoides (n=19) son el tratamiento mayormente usado para los pacientes lupicos, seguido de los antimaláricos (n=17), es quizás de especial importancia el mayor uso de corticoides en pacientes lupicos.

tratamiento de pacientes lupicos según hospital donde atendieron

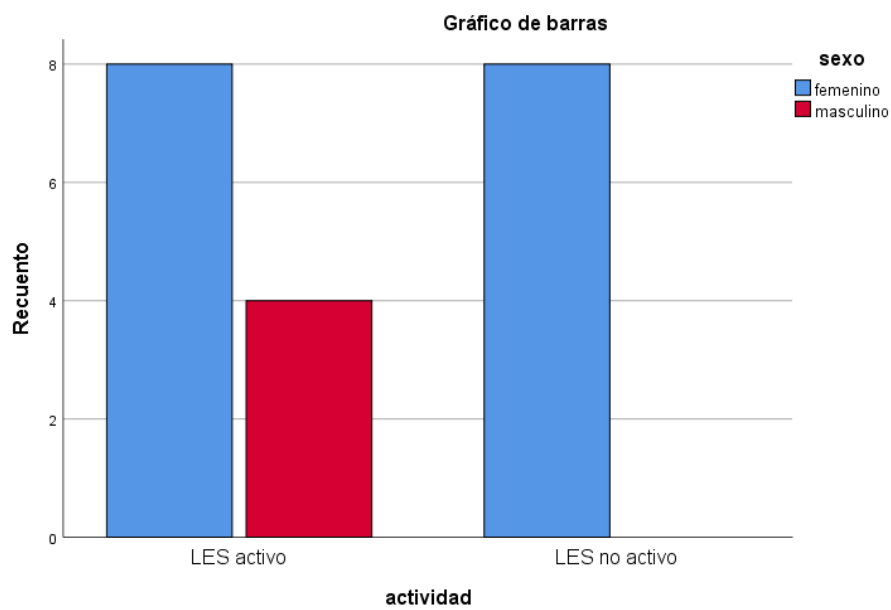
	Hospital Antonio Lorena	Hospital Regional del Cusco	Hospital Adolfo Guevara Velasco	Total
AINES	1	2	3	6
Antimaláricos	3	7	7	17
Azatriopina	0	0	1	1
Ciclofosfamida	1	1	0	2
Metrotexate	0	1	1	2



Micofenolatomofetilo	0	2	2	4
Corticoides	3	9	7	19
Total	3	9	8	20

El mayor uso de corticoides se evidencia en hospital regional del cusco.

Actividad de LES



La actividad de LES es dependiente del sexo. Chi cuadrado 3.333 y P= 0.048

(Edad de diagnóstico con actividad)

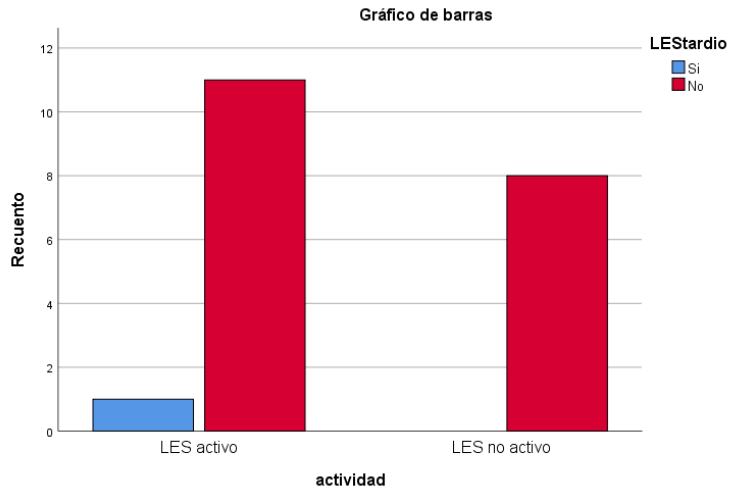
	Valor	df	p
Chi-cuadrado de Pearson	17, 917a	17	,394

La edad del diagnóstico no es dependiente de actividad de LES.

Pruebas de chi-cuadrado (demora en diagnóstico y actividad)

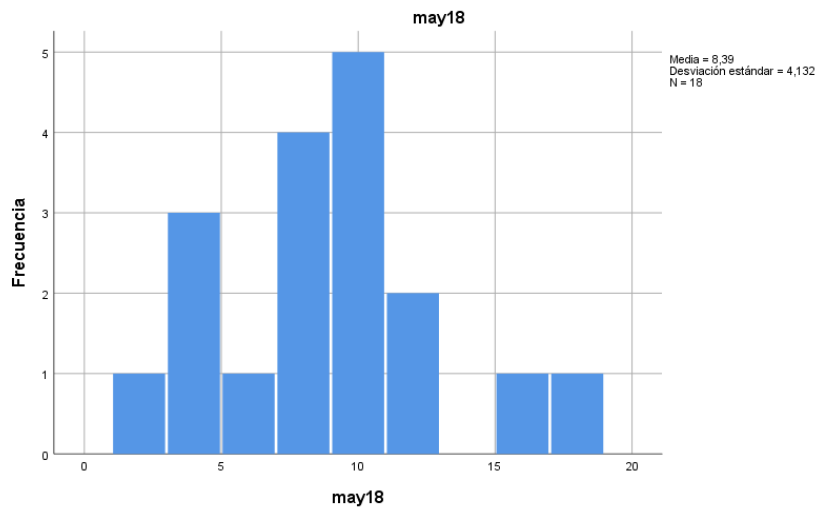
	Valor	df	p
Chi-cuadrado de Pearson	4, 444a	5	,487

La demora en el dx no es dependiente de actividad de LES.



El LES tardio no es dependiente de actividad de LES. Chi cuadrado 0.702 y P= 0.402

Indice actividad MEX-SLEDAI



La media de índice de actividad MEX-SLEDAI es 8,39